

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96122147

C07K 14/52 (2006.01)

※ 申請日期：96.6.20

※IPC 分類：A61K 28/19 (2006.01)

C12N 15/09 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

促血小板生成之化合物

THROMBOPOIETIC COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商安美基公司
AMGEN INC.

代表人：(中文/英文)

史都華 L 瓦特
WATT, STUART L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加利福尼亞州千橡城安美基第一中央大道
ONE AMGEN CENTER DRIVE, THOUSAND OAKS, CALIFORNIA,
91320-1799, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 荷森 閔
MIN, HOSUNG
2. 肯尼斯 W 渥克
WALKER, KENNETH W.
3. 柯林 V 蓋格 二世
GEGG, COLIN V. JR.
4. 法蘭賽斯可 嘉利密
GALIMI, FRANCESCO
5. 宣廷勳
SUN, JEONGHOON
6. 蔡美美
TSAI, MEI-MEI

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 義大利 ITALY
5. 韓國 REPUBLIC OF KOREA
6. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年06月19日；60/814,990

2. 美國；2006年09月13日；60/844,301

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☒ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

一般而言，本發明係關於具有促血小板生成活性之化合物、尤其肽及多肽的領域。本發明之化合物可用於增加哺乳動物之血小板或血小板前驅體(例如巨核細胞)生成。

【先前技術】

內源性血小板生成素(TPO)之選殖(Lok等人，Nature 369:568-571 (1994)；Bartley等人，Cell 77:1117-1124 (1994)；Kuter等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:11104-11108 (1994)；de Sauvage等人，Nature 369:533-538 (1994)；Kato等人，Journal of Biochemistry 119:229-236 (1995)；Chang等人，Journal of Biological Chemistry 270:511-514 (1995))已迅速增加吾人對巨核細胞生成及血小板生成之瞭解。

主要在肝及腎中生成之內源性人類TPO(60至70 kDa糖基化蛋白質)由332個胺基酸組成(Bartley等人，Cell 77:1117-1124 (1994)；Chang等人，Journal of Biological Chemistry 270:511-514 (1995))。該蛋白質在不同物種之間高度保守，且在胺基末端(胺基酸1至172)(Bartley等人，Cell 77:1117-1124 (1994))與人類紅血球生成素(Gurney等人，Blood 85:981-988 (1995))具有23%同源性。已顯示內源性TPO具有血小板生成之關鍵生物調節劑的所有特徵。其活體外作用包括自經純化之鼠類造血幹細胞(Zeigler等人，Blood 84:4045-4052 (1994))與人類CD34⁺細胞(Lok等人，

Nature 369:568-571 (1994) ; Rasko 等人 , Stem Cells 15:33-42 (1997))特定誘導巨核細胞群落形成 , 以增加之倍數產生巨核細胞(Broudy等人 , Blood 85:402-413 (1995)) , 及誘導末端巨核細胞成熟及血小板生成(Zeigler等人 , Blood 84:4045-4052 (1994) ; Choi等人 , Blood 85:402-413 (1995))。反之 , TPO受體(c-Mpl)之合成反義寡脫氧核苷酸顯著抑制巨核細胞祖細胞之群落形成能力(Methia等人 , Blood 82:1395-1401 (1993))。此外 , c-Mpl基因剔除小鼠血小板嚴重減少且巨核細胞不足(Alexander等人 , Blood 87:2162-2170 (1996))。

重組人類MGDF (rHuMGDF, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA)為與TPO相關之另一種促血小板生成多肽。其係使用經含有編碼截短蛋白之cDNA之質體轉化的大腸桿菌(*E. coli*)產生 , 該截短蛋白包含人類TPO之胺基末端受體結合域(Ulich等人 , Blood 86:971-976 (1995))。多肽經提取、再折疊及純化 , 且聚[乙二醇](PEG)部分與胺基末端共價連接。所得分子在本文中稱為PEG-rHuMGDF或簡稱MGDF。

使用動物模型之各種研究(Ulich, T.R.等人 , Blood 86:971-976 (1995) ; Hokom, M.M.等人 , Blood 86:4486-4492 (1995))已清楚地證明TPO及MGDF在骨髓移植及在治療血小板減少症(常由化學療法或輻射療法所產生之病狀)中之治療功效。人類之初步資料已證實MGDF以各種設定增加血小板計數之效用(Basser等人 , Lancet 348:1279-81

(1996); Kato 等人, *Journal of Biochemistry* 119:229-236 (1995); Ulich 等人, *Blood* 86:971-976 (1995))。由於投與 MGDF 使循環血小板計數增加至健康血小板供體之原始值的約三倍, 因此 MGDF 可用於增強血小板供給過程。

TPO 及 MGDF 經由與 c-Mpl 受體結合而發揮其作用, 該 c-Mpl 受體主要在諸如巨核細胞、血小板、CD34⁺ 細胞及原始祖細胞之某些造血細胞之表面上表現 (Debili, N. 等人, *Blood* 85:391-401 (1995); de Sauvage, F.J. 等人, *Nature* 369:533-538 (1994); Bartley, T.D., 等人, *Cell* 77:1117-1124 (1994); Lok, S. 等人, *Nature* 369: 565-8 (1994))。如同介白素及蛋白質激素之多數受體, c-Mpl 屬於 I 類細胞激素受體總科 (Vigon, I. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:5640-5644 (1992))。此類受體之活化涉及配位體結合誘導之均二聚作用, 其繼而觸發信號轉導事件之級聯。

一般而言, 蛋白質配位體與其受體之相互作用通常在相對大的界面處發生。然而, 如在與其受體結合之人類生長激素的狀況下所證明, 界面處僅少數關鍵殘基實際對大部分結合能有貢獻 (Clackson, T. 等人, *Science* 267:383-386 (1995))。其及大多數剩餘蛋白質配位體僅用以在正確拓撲中呈現結合抗原決定部位之事實使得能夠發現更小尺寸之活性配位體。

在致力於其之成果中, 噬菌體肽庫呈現系統已顯現為鑑別大蛋白質配位體之小肽模擬物的有效技術 (Scott, J.K. 等人, *Science* 249:386 (1990); Devlin, J.J. 等人, *Science*

249:404 (1990))。

另外，在尋求小結構作為開發具有更理想特性之治療劑之主導化合物的成果中，設計TMP及相關結構之不同類型二聚體，其中一個TMP肽之C末端直接或經由連接子與第二個TMP肽之N末端連接，且接著研究此二聚策略對所得二聚分子之生物活性的影響(美國專利第6,835,809號，Liu等人；以引用的方式全部併入本文中)。在一些狀況下，此等所謂串聯二聚體(C-N連接)經設計以在兩個單體之間具有連接子，該等連接子較佳包含天然胺基酸，由此使得其合成為重組技術可達(美國專利第6,835,809號，見上文)。另外，串聯二聚體可進一步與一或多個來源於免疫球蛋白之部分(一般稱為該等免疫球蛋白之Fc區)連接。所得化合物稱為TMP串聯二聚體之Fc融合體(美國專利第6,835,809號，見上文)。

抗體包含兩個功能上獨立之部分：稱作"Fab"之可變域，其結合抗原；及稱作"Fc"之恆定域，其提供與諸如補體結合或吞噬作用之效應功能相聯繫。免疫球蛋白之Fc部分具有長血漿半衰期，而Fab壽命短(Capon，等人，Nature 337:525-531 (1989))。

已使用Fc域建構治療性蛋白質產物以試圖提供更長半衰期或合併諸如Fc受體結合、蛋白A結合、補體結合及胎盤轉運(其全部皆存在於免疫球蛋白之Fc區中)之功能(Capon，等人，Nature 337:525-531 (1989))。舉例而言，IgG1抗體之Fc區已與CD30-L融合，該CD30-L為與在霍奇

金氏病 (Hodgkin's Disease) 腫瘤細胞、多形性淋巴瘤細胞、T細胞白血病細胞及其他惡性細胞類型上表現之CD30受體結合的分子。參見美國專利第5,480,981號。IL-10(消炎劑及防排斥劑)已與鼠類Fcγ2a融合以增加細胞激素之短循環半衰期(Zheng, X.等人, Journal of Immunology, 154: 5590-5600 (1995))。研究亦已評估與人類IgG1之Fc蛋白連接以治療患有敗血性休克之患者之腫瘤壞死因子受體的用途(Fisher, C.等人, N. Engl. J. Med., 334: 1697-1702 (1996); Van Zee, K.等人, The Journal of Immunology, 156: 2221-2230 (1996))。Fc亦已與CD4受體融合以產生用於治療AIDS之治療性蛋白質。參見Capon等人, Nature, 337:525-531 (1989)。另外, 介白素2已與IgG1或IgG3之Fc部分融合以克服介白素2之短半衰期及其全身毒性。參見Harvill等人, Immunotechnology, 1: 95-105 (1995)。

治療劑之開發亦可藉由使用肽庫篩選來達成。蛋白質配位體與其受體之相互作用通常在相對大的界面處發生。然而, 如對於人類生長激素及其受體所證明, 界面處僅少數關鍵殘基對大部分結合能有貢獻。Clackson等人, *Science* 267: 383-6 (1995)。大多數蛋白質配位體僅在正確拓撲中呈現結合抗原決定部位或用於與結合無關之功能。因此, 僅"肽"長度(2至40個胺基酸及甚至2至80個胺基酸)之分子可與特定大蛋白質配位體之受體蛋白質結合。該等肽可模擬大蛋白質配位體之生物活性("肽促效劑"), 或經由競爭性結合來抑制大蛋白質配位體之生物活性("肽拮抗劑")。

噬菌體呈現肽庫已顯現為鑑別該等肽促效劑及拮抗劑之有效方法。參見，例如 Scott 等人，*Science* 249: 386 (1990)；Devlin 等人，*Science* 249: 404 (1990)；美國專利第 5,223,409 號，於 1993 年 6 月 29 日頒布；美國專利第 5,733,731 號，於 1998 年 3 月 31 日頒布；美國專利第 5,498,530 號，於 1996 年 3 月 12 日頒布；美國專利第 5,432,018 號，於 1995 年 7 月 11 日頒布；美國專利第 5,338,665 號，於 1994 年 8 月 16 日頒布；美國專利第 5,922,545 號，於 1999 年 7 月 13 日頒布；WO 96/40987，於 1996 年 12 月 19 日公開；及 WO 98/15833，於 1998 年 4 月 16 日公開(其各者皆以引用的方式併入本文中)。在該等庫中，隨機肽序列係藉由與絲狀噬菌體之鞘蛋白融合而呈現。通常，所呈現之肽係相對於受體之抗體固定胞外域經親和力溶離。所保留之噬菌體可由連續數輪親和純化及再繁殖而富集。可對最佳結合肽定序以鑑別一或多個結構上相關之肽家族中的關鍵殘基。參見，例如 Cwirla 等人，*Science* 276: 1696-9 (1997)，其中鑑別兩個不同家族。肽序列亦可表明在 DNA 水平上藉由丙胺酸掃描或藉由突變可安全置換哪個殘基。可建立及篩選突變庫以進一步優化最佳結合物之序列。Lowman, *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 26: 401-24 (1997)。

其他方法在肽研究中堪比噬菌體呈現。肽庫可與 lac 抑制體之羧基末端融合且在大腸桿菌中表現。另一基於大腸桿菌之方法允許藉由與肽聚糖相關脂蛋白(PAL)融合而在

細胞外膜上呈現。在下文中，此等方法及相關方法共同稱為"大腸桿菌呈現"。篩選可溶性肽混合物之另一生物方法使用酵母進行表現及分泌。參見 Smith 等人，*Mol. Pharmacol.* 43: 741-8 (1993)。在下文中，Smith 等人之方法及相關方法稱為"基於酵母之篩選"。在另一方法中，中斷隨機 RNA 之轉譯，隨後釋放核糖體，產生具有仍與其連接之相關 RNA 的多肽庫。在下文中，此方法及相關方法共同稱為"核糖體呈現"。其他方法使用肽與 RNA 之化學連結；參見，例如 Roberts 及 Szostak, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 12297-12303 (1997)。在下文中，此方法及相關方法共同稱為"RNA-肽篩選"。已開發源自化學之肽庫，其中肽係固定於諸如聚乙烯棒材或溶劑可滲透樹脂之穩定、非生物物質上。另一源自化學之肽庫使用光微影以掃描固定於玻璃載片上之肽。在下文中，此等方法及相關方法共同稱為"化學-肽篩選"。化學-肽篩選之有利之處在於其允許使用 D-胺基酸及其他非天然類似物以及非肽元件。生物與化學方法均論述於 Wells 及 Lowman, *Curr. Opin. Biotechnol.* 3: 355-362 (1992) 中。

在已知生物活性肽之狀況下，合理設計具有有利治療特性之肽配位體可得以完成。在該方法中，吾人逐步改變肽序列且確定取代對肽之生物活性或預測生物物理特性(例如溶液結構)的影響。在下文中，此等技術共同稱為"合理設計"。在一該種技術中，吾人製成一系列肽，其中吾人每次用丙胺酸置換單一殘基。此技術通常稱為"丙胺酸行

走(alanine walk)"或"丙胺酸掃描"。當置換兩個殘基(相連或間隔分開)時，其稱為"雙丙胺酸行走"。可單獨或組合使用所得胺基酸取代以產生具有有利治療特性之新肽實體。

蛋白質-蛋白質相互作用之結構分析亦可用於表明模擬大蛋白質配位體之結合活性的肽。在該分析中，晶體結構可表明肽可自其設計之大蛋白質配位體之關鍵殘基的一致性及相對方位。參見，例如 Takasaki 等人，*Nature Biotech.* 15: 1266-1270 (1997)。在下文中，此等方法及相關方法稱為"蛋白質結構分析"。此等分析方法亦可用於研究受體蛋白質與由噬菌體呈現所選擇之肽之間的相互作用，其可表明對肽進一步修飾以增加結合親和力。

概念上而言，吾人可使用上述噬菌體呈現及其他方法發現任何蛋白質之肽模擬物。此等方法已用於抗原決定部位定位，鑑別蛋白質-蛋白質相互作用中之關鍵胺基酸，及作為發現新治療劑之導向。例如，Cortese 等人，*Curr. Opin. Biotech.* 7: 616-621 (1996)。目前，肽庫最常用於免疫學研究，諸如抗原決定部位定位。Kreeger, *The Scientist* 10(13): 19-20 (1996)。

在此尤其關注於肽庫及其他技術在發現藥理學活性肽中之用途。此等肽中的一些已經修飾(例如，以形成C末端交聯二聚體)。通常，針對與藥理學活性蛋白質之受體(例如 EPO 受體)之結合來對肽庫進行篩選。在至少一種情況(CTLA4)下，針對與單株抗體之結合來對肽庫進行篩選。

由肽庫篩選所鑑別之肽長期被簡單視為開發治療劑之

"先導"而非本身作為治療劑。如同其他蛋白質及肽，其將由腎過濾、網狀內皮系統中之細胞清除機制或蛋白水解降解而活體內迅速移除。Francis, *Focus on Growth Factors* 3: 4-11 (1992)。因此，此項技術使用所鑑別之肽以確認藥物靶點或作為骨架用於設計可能尚未經由化學庫篩選同樣容易或同樣快速鑑別之有機化合物。Lowman, *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 26: 401-424 (1997)；Kay等人，*Drug Disc. Today* 3: 370-378 (1998)。

新近發展為隨機產生之肽與Fc域之融合體。參見美國專利第6,660,843號，於2003年12月9日頒予Feige等人(以引用的方式全部併入本文中)。該等分子已被稱作"肽體(peptibody)"。其包括一或多個與N末端、C末端、胺基酸側鏈或與此等位點中之一者以上連接之肽。肽體技術能夠設計合併靶向一或多個配位體或受體之肽、腫瘤標的肽(tumor-homing peptide)、膜轉運肽及類似物之治療劑。已證實肽體技術適用於設計許多該等分子，包括線性及雙硫鍵限制性肽，其為"串聯肽多聚體"(亦即，一個以上肽在Fc域之單鏈上)。參見，例如美國專利第6,660,843號；美國專利申請案第2003/0195156號，於2003年10月16日公開(對應於WO 02/092620，於2002年11月21日公開)；美國專利申請案第2003/0176352號，於2003年9月18日公開(對應於WO 03/031589，於2003年4月17日公開)；美國第09/422,838號，於1999年10月22日申請(對應於WO 00/24770，於2000年5月4日公開)；美國專利申請案第

2003/0229023 號，於 2003 年 12 月 11 日公開；WO 03/057134，於 2003 年 7 月 17 日公開；美國專利申請案第 2003/0236193 號，於 2003 年 12 月 25 日公開（對應於 PCT/US04/010989，於 2004 年 4 月 8 日申請）；美國第 10/666,480 號，於 2003 年 9 月 18 日申請（對應於 WO 04/026329，於 2004 年 4 月 1 日公開），其各者皆藉此以引用的方式全部併入。

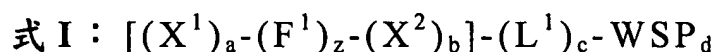
此項技術將得益於使多肽治療劑之該合理設計成為可能的其他技術，此係由於在此項技術中對具有刺激血小板生成之生物活性（促血小板生成活性）及/或刺激血小板前驅細胞（尤其巨核細胞）生成之生物活性（促巨核細胞生成活性）之其他化合物仍存在需要。

【發明內容】

本文提供能與 c-Mpl 受體結合且經由其觸發跨膜信號（亦即活化）之一組化合物，該 c-Mpl 受體為介導內源性血小板生成素（TPO）之活性的相同受體。因此，該等化合物具有促血小板生成活性，亦即能刺激活體內及活體外血小板生成；及/或促巨核細胞生成活性，亦即能刺激活體內及活體外血小板前驅體生成。

化合物包含經修飾以包括至少一個抗體 Fc 區之多肽或肽及視情況一或多個水溶性聚合物。

在一態樣中，提供大體上同源化合物，其包含式 I 中所列之結構，



及其多聚體，其中：

F^1 為媒介體；

X^1 係獨立地選自：

$P^1-(L^2)_e-$

$P^2-(L^3)_f-P^1-(L^2)_e-$

$P^3-(L^4)_g-P^2-(L^3)_f-P^1-(L^2)_e-$ 及

$P^4-(L^5)_h-P^3-(L^4)_g-P^2-(L^3)_f-P^1-(L^2)_e-$

X^2 係獨立地選自：

$-(L^2)_e-P^1$

$-(L^2)_e-P^1-(L^3)_f-P^2$

$-(L^2)_e-P^1-(L^3)_f-P^2-(L^4)_g-P^3$ ，及

$-(L^2)_e-P^1-(L^3)_f-P^2-(L^4)_g-P^3-(L^5)_h-P^4$

其中 P^1 、 P^2 、 P^3 及 P^4 各自獨立地為藥理學活性肽之序列；

L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 及 L^5 各自獨立地為連接子；

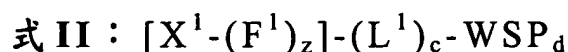
a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g 及 h 各自獨立地為 0 或 1；

z 為 0、1、2 或更大；且

WSP 為水溶性聚合物，其附屬物係受 F^1 中任何反應性部分之影響；

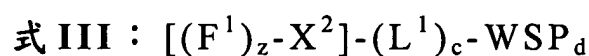
當以多劑量方式投藥時，該化合物具有改良之生物功效之特性。在一態樣中，該化合物為多聚體，且在另一態樣中，該化合物為二聚體。

在一實施例中，本發明提供式 I 化合物，其包含式 II 中所列之結構



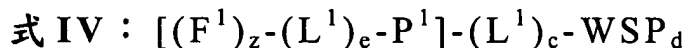
其中 F^1 為 Fc 域且在 X^1 之 C 末端處連接，且零個、一個或多個 WSP 視情況經由連接子 L^1 與 Fc 域連接。具有此結構之化合物在一態樣中以多聚體的形式且在另一態樣中以二聚體的形式提供。

在另一實施例中，本發明提供式 I 化合物，其包含式 III 中所列之結構



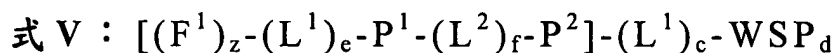
其中 F^1 為 Fc 域且在 X^2 之 N 末端處連接，且零個、一個或多個 WSP 視情況經由連接子 L^1 與 Fc 域連接。亦提供具有此結構之化合物之多聚體及二聚體。

本發明亦提供式 I 化合物，其包含式 IV 中所列之結構



其中 F^1 為 Fc 域且在 $-(L^1)_c-P^1$ 之 N 末端處連接，且零個、一個或多個 WSP 視情況經由連接子 L^1 與 Fc 域連接。亦提供具有此結構之化合物之多聚體及二聚體。

本發明進一步涵蓋式 I 化合物，其包含式 V 中所列之結構



其中 F^1 為 Fc 域且在 $-L^1-P^1-L^2-P^2$ 之 N 末端處連接，且零個、一個或多個 WSP 視情況經由連接子 L^1 與 Fc 域連接。亦提供具有此結構之化合物之多聚體及二聚體。

在一態樣中，如上所述提供化合物，其中 P^1 及 / 或 P^2 係獨立地選自表 1-6 及表 8 中之任一者中所列之 TPO 模擬物 (參見本文中之實例)。在一態樣中， P^1 及 / 或 P^2 具有相同胺基酸

序列。

在另一態樣中，如上所述提供化合物，其中 L_1 為連接基團，該連接基團為可選擇的且存在時係獨立地選自由以下各基團組成之連接基團：

Y_n ，其中Y為天然產生之胺基酸或其立體異構體且n為1至20；

$(Gly)_n$ ，其中n為1至20，且當n大於1時，高達半數Gly殘基可經選自其他19種天然胺基酸之另一種胺基酸或其立體異構體取代；

$(Gly)_3Lys(Gly)_4$ (SEQ ID NO: 4)；

$(Gly)_3AsnGlySer(Gly)_2$ (SEQ ID NO: 5)；

$(Gly)_3Cys(Gly)_4$ (SEQ ID NO: 6)；

GlyProAsnGly (SEQ ID NO: 7)；

Cys殘基；及

$(CH_2)_n$ ，其中n為1至20。

在一態樣中，L係選自由 Y_n 組成之群，其中Y係選自天然產生之胺基酸或其立體異構體且n為1至20。在另一態樣中，L包含 $(Gly)_n$ ，其中n為1至20，且當n大於1時，高達半數Gly殘基可經選自其他19種天然胺基酸之另一種胺基酸或其立體異構體取代。在又一態樣中，L係選自由以下各物組成之群：

$(Gly)_3Lys(Gly)_4$ (SEQ ID NO: 4)；

$(Gly)_3AsnGlySer(Gly)_2$ (SEQ ID NO: 5)；

$(Gly)_3Cys(Gly)_4$ (SEQ ID NO: 6)；及

GlyProAsnGly

(SEQ ID NO: 7)。

在本發明之另一態樣中，L包含Cys殘基。在另一態樣中，本發明包括化合物，其中L包含 $(CH_2)_n$ ，其中n為1至20。

在另一態樣中，如本文中所述提供本發明之化合物，其中 F^1 為Fc域。在另一態樣中，提供化合物，其中WSP為PEG。在又一態樣中，提供如上所述之化合物，其中 F^1 為Fc域且WSP為PEG。

在一態樣中，本文中所述之化合物之PEG組份具有介於約2 kDa與100 kDa之間的分子量。在另一態樣中，本文中所述之化合物之PEG組份具有介於約6 kDa與25 kDa之間的分子量。

本發明進一步提供包含本文中所述之化合物的組合物，其中該組合物包含至少50%之聚乙二醇化合物。在另一態樣中，組合物包含至少75%之聚乙二醇化合物、至少85%之聚乙二醇化合物、至少90%之聚乙二醇化合物、至少95%之聚乙二醇化合物及至少99%之聚乙二醇化合物。

本發明亦提供治療造血病症之方法，其包含以有效治療該病症之方案投與本文中所述之化合物或組合物。

在一實施例中，P包含以下通式結構：

$$U^1-Y^1(\text{Cys、Leu、Met、Pro、Gln、Val或}X_1)-Y^2(\text{Phe、Lys、Leu、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val或}X_2)-Y^3(\text{Cys、Phe、Ile、Leu、Met、Arg、Ser、Val、Trp或}X_3)-$$

Y^4-Y^5 (Ala、Asp、Glu、Gly、Lys、Met、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Tyr 或 X_5)- Y^6 (Cys、Phe、Gly、Leu、Met、Ser、Val、Trp、Tyr 或 X_6)- Y^7 (Cys、Gly、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Arg、Val 或 X_7)- U^2 ，

其中 Y^1-Y^3 及 Y^5-Y^7 中之至少一者對應於相應 X_1-X_3 及 X_5-X_7 ；

其中 U^1 或 U^2 為任何胺基酸或肽，

其中當 Y^1 不為選自由 Cys、Leu、Met、Pro、Gln 及 Val 組成之群的胺基酸時，則 X_1 係選自由 Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Asn、Arg、Ser、Thr、Trp 及 Tyr 組成之群；

其中當 Y^2 不為選自由 Phe、Lys、Leu、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr 及 Val 組成之群的胺基酸時，則 X_2 係選自由 Ala、Cys、Asp、Glu、Gly、His、Ile、Met、Pro、Trp 及 Tyr 組成之群；

其中當 Y^3 不為選自由 Cys、Phe、Ile、Leu、Met、Arg、Ser、Val 及 Trp 組成之群的胺基酸時，則 X_3 係選自由 Ala、Asp、Glu、Gly、His、Lys、Asn、Pro、Gln、Thr 及 Tyr 組成之群；

其中 Y^4 為任何胺基酸；

其中當 Y^5 不為選自由 Ala、Asp、Glu、Gly、Lys、Met、Gln、Arg、Ser、Thr、Val 及 Tyr 組成之群的胺基酸時，則 X_5 係選自由 Cys、Phe、His、Ile、Leu、Asn、Pro 及 Trp 組成之群；

其中當 Y^6 不為選自由Cys、Phe、Gly、Leu、Met、Ser、Val、Trp及Tyr組成之群的胺基酸時，則 X_6 係選自由Ala、Asp、Glu、His、Ile、Lys、Asn、Pro、Gln、Arg及Thr組成之群；且

其中 Y^7 不為選自由Cys、Gly、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Arg及Val組成之群的胺基酸，則 X_7 係選自由Ala、Asp、Glu、Phe、His、Pro、Gln、Ser、Thr、Trp及Tyr組成之群；

及其生理學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明涵蓋化合物，其中 Y^1 - Y^7 中之至少兩者分別對應於 X_1 - X_7 中之兩者； Y^1 - Y^7 中之至少三者分別對應於 X_1 - X_7 中之三者； Y^1 - Y^7 中之至少四者分別對應於 X_1 - X_7 中之四者； Y^1 - Y^7 中之至少五者分別對應於 X_1 - X_7 中之五者； Y^1 - Y^7 中之至少六者分別對應於 X_1 - X_7 中之六者；且 Y^1 - Y^7 中之僅一者分別對應於 X_1 - X_7 中之一者。

在一實施例中，本發明包括式I中所列之結構之化合物，其中至少a或b為1。

在另一實施例中，本發明包括式I中所列之結構之化合物，其中b、c、d、e、f、g及h為0。

在另一實施例中，本發明包括與mpl受體結合之化合物，該化合物基本上由式I所列之結構組成。

在另一實施例中，本發明包括式I中所列之結構之化合物，其中：

F^1 為Fc域，該Fc域經修飾以使其在環區中包含至少一個

X^3 ;

X^3 係獨立地選自 :

$-(L^6)_i-P^5-(L^7)_j$,

$-(L^6)_i-P^5-(L^7)_j-P^6-(L^8)_k$,

$-(L^6)_i-P^5-(L^7)_j-P^6-(L^8)_k-P^7-(L^9)_l$, 及

$-(L^6)_i-P^5-(L^7)_j-P^6-(L^8)_k-P^7-(L^9)_l-P^8-(L^{10})_m$;

P^5 、 P^6 、 P^7 及 P^8 各自獨立地為藥理學活性肽之序列 ;

L^6 、 L^7 、 L^8 、 L^9 及 L^{10} 各自獨立地為連接子 ;

i 、 j 、 k 、 l 及 m 各自獨立地為0或1 ; 且

z 為1、2或更大。

本發明包括上述結構之化合物，其中 a 及 b 各自為0。

在一實施例中，本發明包括化合物，其中Fc域包含IgG Fc域。在一態樣中，此IgG Fc域為IgG1 Fc域。

在另一實施例中，Fc域包含選自SEQ ID NO: 3及344-352中之任一者的序列。在另一態樣中，IgG1 Fc域包含SEQ ID NO: 3且 X^3 插入至或置換全部或部分選自SEQ ID NO: 428、429、431、432、434、435、437、439、441及443之序列。在又一態樣中， X^3 插入至或置換全部或部分選自SEQ ID NO: 430、433、436、438、440、442及444之序列。在一更特定態樣中， X^3 插入在Leu₁₃₉/Thr₁₄₀處。

在又一實施例中，IgG1 Fc域包含SEQ ID NO: 347且 X^3 插入至或置換全部或部分選自SEQ ID NO: 428、429、431、432、434、435、437、439、441及443之序列。在一態樣中， X^3 插入在H₅₃/E₅₄、Y₈₁/N₈₂、N₁₁₀/K₁₁₁、

L₁₄₃/T₁₄₄、Q₁₇₁/P₁₇₂、E₁₇₃/N₁₇₄、S₁₈₆/D₁₈₇、G₁₈₈/S₁₈₉或G₂₀₅/N₂₀₆處。

在另一實施例中，IgG1 Fc域包含SEQ ID NO: 348且X³插入至或置換全部或部分選自SEQ ID NO: 428、429、431、432、434、435、439、441、443及451之序列。在一態樣中，X³插入在H₅₃/E₅₄、Y₈₁/N₈₂、N₁₁₀/K₁₁₁、L₁₄₃/T₁₄₄、Q₁₇₁/P₁₇₂、E₁₇₃/N₁₇₄、S₁₈₆/D₁₈₇、G₁₈₈/S₁₈₉或G₂₀₅/N₂₀₆處。

本發明亦包括化合物，其中Fc域包含IgG3 Fc域。在一態樣中，IgG3 Fc域包含SEQ ID NO: 349且X³插入至或置換全部或部分選自SEQ ID NO: 426、428、429、431、434、446、448、451、452及453之序列。在另一態樣中，X³插入在H₁₀₀/E₁₀₁、F₁₂₈/N₁₂₉、N₁₅₇/K₁₅₈、M₁₉₀/T₁₉₁、Q₂₁₈/P₂₁₉、E₂₂₀/N₂₂₁、S₂₃₂/D₂₃₃、G₂₃₄/S₂₃₅或G₂₅₂/N₂₅₃處。

在又一實施例中，本發明包括化合物，其中Fc域包含IgG2 Fc域。在一態樣中，Fc域包含SEQ ID NO: 350且X³插入至或置換全部或部分選自SEQ ID NO: 428、429、431、439、443、446、447、449、451及453之序列。在另一態樣中，X³插入在H₄₉/E₅₀、F₇₇/N₇₈、N₁₀₆/K₁₀₇、M₁₃₉/T₁₄₀、Q₁₆₇/P₁₆₈、E₁₆₉/N₁₇₀、S₁₈₁/D₁₈₂、G₁₈₃/S₁₈₄或G₂₀₁/N₂₀₂處。

在另一實施例中，本發明包括化合物，其中Fc域包含IgG4 Fc域。在一態樣中，Fc域包含SEQ ID NO: 351且X³插入至或置換全部或部分選自SEQ ID NO: 427、428、

431、434、439、441、445、446、450及451之序列。在另一態樣中，X³插入在Q₅₀/E₅₁、F₇₈/N₇₉、N₁₀₇/K₁₀₈、M₁₄₀/T₁₄₁、Q₁₆₈/P₁₆₉、E₁₇₀/N₁₇₁、S₁₈₂/D₁₈₃、G₁₈₄/S₁₈₅或G₂₀₂/N₂₀₃處。

在另一實施例中，本發明包括化合物，其中Fc域包含SEQ ID NO: 352且X³插入至或置換全部或部分選自SEQ ID NO: 428、429、435、431、434、439、443、446、451及453之序列。在一態樣中，X³插入在H₁₁₂/E₁₁₃、F₁₄₀/N₁₄₁、N₁₆₉/K₁₇₀、M₂₀₄/T₂₀₅、Q₂₃₂/P₂₃₃、E₂₃₄/N₂₃₅、S₂₄₆/D₂₄₇、G₂₄₈/S₂₄₉或G₂₆₈/N₂₆₉處。

在又一實施例中，本發明包括化合物，其中Y¹-Y⁷中之至少兩者或至少三者或至少四者或至少五者或至少六者分別對應於X₁-X₇中之兩者。然而，本發明亦包括化合物，其中Y¹-Y⁷中之僅一者分別對應於X₁-X₇中之一者。

下文展示通式結構之例示性化合物。對於此等肽使用單字母胺基酸縮寫。

QGCSSGGPTQREWLQCRRMQHS	(SEQ ID NO: 8)
QGCSSGGPTLREWQQCRRMQHS	(SEQ ID NO: 9)
QGCSWGGPTLKIWLQCVRAKHS	(SEQ ID NO: 10)
QGCSWGGPTLKNWLQCVRAKHS	(SEQ ID NO: 11)
QGCSWGGPTLKLWLQCVRAKHS	(SEQ ID NO: 12)
QGCSWGGPTLKHNLQCVRAKHS	(SEQ ID NO: 13)
QGGCRSGPTNREWLACREVQHS	(SEQ ID NO: 14)
QGTCEQGPTLRQWPLCRQGRHS	(SEQ ID NO: 15)

QGTCEQGPTLRLWLLCRQGRHS (SEQ ID NO: 16)

QGTCEQGPTLRIWLLCRQGRHS (SEQ ID NO: 17)

下文提供包含一或多個與肽連接之Fc區的其他例示性化合物。使用肽之單字母胺基酸縮寫。

Fc-QGCSSGGPTQREWLQCRRMQHS (SEQ. ID NO: 18)

Fc-QGCSSGGPTLREWQQCRRMQHS (SEQ. ID NO: 19)

Fc-QGCSWGGPTLKIWLQCVRAKHS (SEQ ID NO: 20)

Fc-QGCSWGGPTLKNWLQCVRAKHS (SEQ ID NO: 21)

Fc-QGCSWGGPTLKLWLQCVRAKHS (SEQ ID NO: 22)

QGCSWGGPTLKIWLQCVRAKHS-Fc (SEQ ID NO: 23)

Fc₂-QGGCRSGPTNREWLACREVQHS (SEQ ID NO: 24)

Fc₂-QGCSWGGPTLKLWLQCVRAKHS (SEQ ID NO: 25)

QGTCEQGPTLRQWPLCRQGRHS-Fc (SEQ ID NO: 26)

Fc-QGTCEQGPTLRQWPLCRQGRHS (SEQ ID NO: 27)

下文提供其他例示性化合物(Y¹-Y⁷)。對於肽使用單字母胺基酸縮寫。Y⁴可包含此項技術中所熟知之20種天然產生之胺基酸或非天然產生之胺基酸中的任一者。

ETLY⁴QWL (SEQ ID NO: 28)

HTLY⁴QWL (SEQ ID NO: 29)

KTLY⁴QWL (SEQ ID NO: 30)

GTGY⁴QWL (SEQ ID NO: 31)

PTLY⁴IWL (SEQ ID NO: 32)

PTLY⁴LWL (SEQ ID NO: 33)

PTLY⁴EWL (SEQ ID NO: 34)

PTLY ⁴ HWL	(SEQ ID NO: 35)
PILY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 36)
KTLY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 37)
PTLY ⁴ LWL	(SEQ ID NO: 38)
PMLY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 39)
PTLY ⁴ NWL	(SEQ ID NO: 40)
PPLY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 41)
PTQY ⁴ EWQ	(SEQ ID NO: 42)
PTLY ⁴ EWS	(SEQ ID NO: 43)
PTY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 44)
PTAY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 45)
PCLY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 46)
PTLY ⁴ FWL	(SEQ ID NO: 47)
PTGY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 48)
PTLY ⁴ HWL	(SEQ ID NO: 49)
PILY ⁴ IWL	(SEQ ID NO: 50)
PTLY ⁴ LWL	(SEQ ID NO: 51)
PMLY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 52)
PTLY ⁴ NWL	(SEQ ID NO: 53)
PTPY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 54)
PTLY ⁴ QWQ	(SEQ ID NO: 55)
PTLY ⁴ QWS	(SEQ ID NO: 56)
PTTY ⁴ QWT	(SEQ ID NO: 57)
PTLY ⁴ WWL	(SEQ ID NO: 58)

PTYY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 59)
PTLY ⁴ EFW	(SEQ ID NO: 60)
GTLY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 61)
PTLY ⁴ HWL	(SEQ ID NO: 62)
PILY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 63)
PTLY ⁴ LWL	(SEQ ID NO: 64)
PTQY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 65)
PTLY ⁴ EWS	(SEQ ID NO: 66)
PTLY ⁴ FWF	(SEQ ID NO: 67)
GTLY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 68)
PTLY ⁴ IWL	(SEQ ID NO: 69)
PTLY ⁴ LWL	(SEQ ID NO: 70)
PTLY ⁴ NWL	(SEQ ID NO: 71)
PTLY ⁴ QWP	(SEQ ID NO: 72)
PTLY ⁴ WWL	(SEQ ID NO: 73)
PTYY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 74)

其他例示性化合物下文提供。對於肽使用單字母胺基酸縮寫。

KDTEVTAPRLWMVASVDE	(SEQ ID NO: 75)
REMEGPTMRQWLAYRAVL	(SEQ ID NO: 76)
CQNAGPTLRCWLAGRAYM	(SEQ ID NO: 77)
CEREGPTLRCWLATREGS	(SEQ ID NO: 78)
WRIEGPTLRHWLAARAWD	(SEQ ID NO: 79)
ANMEGPTLRHWLAMRARV	(SEQ ID NO: 80)

LDMEGPTLRHWLAARANG	(SEQ ID NO: 81)
WRMEGPTLRHWLAARAWG	(SEQ ID NO: 82)
WAMEGPTLRHWLAARAVL	(SEQ ID NO: 83)
KSMEGPSLRQWLAARAQL	(SEQ ID NO: 84)
TKIEGPTLRHWLAARAEL	(SEQ ID NO: 85)
PRIEGPTLRLWLVTAL	(SEQ ID NO: 86)
IYMEGPTLRHWLANRAAK	(SEQ ID NO: 87)
WPIEGATLRQWLKIRAGY	(SEQ ID NO: 88)
RNMEGPTLRNWLAARAQH	(SEQ ID NO: 89)
NGIEGPTLRLWLSEAKK	(SEQ ID NO: 90)
MWMEGPTLRHWLEARARY	(SEQ ID NO: 91)
YGIDGPTLRHWLAARARY	(SEQ ID NO: 92)
RIIDGQTLRHWLAAGADP	(SEQ ID NO: 93)
NGRDGPTVRHRLAGRAQK	(SEQ ID NO: 94)
THIEGPTLRIWLASRAKA	(SEQ ID NO: 95)
KGMEGPTLRHWLAARAHL	(SEQ ID NO: 96)
QRIEGPTLRHWLAARASH	(SEQ ID NO: 97)
KDTEVTAPRLWMVASVDE	(SEQ ID NO: 98)

下文提供其他例示性化合物。對於肽使用單字母胺基酸縮寫。

ENMEGPTLRHWLAARAHE	(SEQ ID NO: 99)
SWMEGPTLRHWLMNRATY	(SEQ ID NO: 100)
SMMEGPTLRHWLAARAKD	(SEQ ID NO: 101)
QGIEGPTLRLWLAARTHP	(SEQ ID NO: 102)

YMMEGPTLRHWLATRAGR	(SEQ ID NO: 103)
GNMEGPTLRHWLAANERD	(SEQ ID NO: 104)
NRMEGPTLRHWLAERAGS	(SEQ ID NO: 105)
NMMEGPTLRHWLAARVAA	(SEQ ID NO: 106)
SPIEGPTLRQQLCARAVK	(SEQ ID NO: 107)
VQMEGTTLRQWLAERALD	(SEQ ID NO: 108)
KRKDGHRPRQWLAPLACK	(SEQ ID NO: 109)
EMMEGPTLRHWLAARA EK	(SEQ ID NO: 110)
NMIEGPTLRHWLAERASQ	(SEQ ID NO: 111)
KLMEGPTLRHWLAYRAGL	(SEQ ID NO: 112)
YMMEGPTLRHWLAARALV	(SEQ ID NO: 113)
GNMEGPTLRHWLAARALL	(SEQ ID NO: 114)
WMMEGPTLRHWLAARARY	(SEQ ID NO: 115)
TDRGGYTTLRQWLAARAVL	(SEQ ID NO: 116)
SAIEGPTLRHWLAWRAML	(SEQ ID NO: 117)
RAIEGPTLRHCLAAGAGL	(SEQ ID NO: 118)
VKRKGPTLRHWLAAWAFP	(SEQ ID NO: 119)
TCMEGPTLRHWLAARAEG	(SEQ ID NO: 120)
WFMEGPTLRHWLAARAYR	(SEQ ID NO: 121)
ADIEGPTLRHWLAARALV	(SEQ ID NO: 122)
WVMEGPTLRHWLAARASL	(SEQ ID NO: 123)
PPGDGPTLRHWLAARARM	(SEQ ID NO: 124)
DFMEGPTLRQRVDARAHY	(SEQ ID NO: 125)
RWIEGPTQRQWLAARAYF	(SEQ ID NO: 126)

IRMEGPTLRHWLASRAEI	(SEQ ID NO: 127)
YYLEGPTLRHWLAARAYL	(SEQ ID NO: 128)
GVIEGPTLRHWLAARAAQ	(SEQ ID NO: 129)
GAMEGPTLRCWLAASDEK	(SEQ ID NO: 130)
SVIDGPTLRQRLAARARY	(SEQ ID NO: 131)
GGIERPTLRHCLAARPTS	(SEQ ID NO: 132)
TKMEGPTLRHWLAWRAAY	(SEQ ID NO: 133)
LKMEGPTLRNWLAWRAFQ	(SEQ ID NO: 134)
GLVEGPTLRFWLAARAAE	(SEQ ID NO: 135)
GLTDGPNLRHCLAARAPI	(SEQ ID NO: 136)
DRNKGPTLRHWLAARAHA	(SEQ ID NO: 137)
ASMVGPKLRHGGLAAVAKK	(SEQ ID NO: 138)
DAIEGPTLRLWLEARRKQ	(SEQ ID NO: 139)
NIKRATDREWLDARTAL	(SEQ ID NO: 140)
GDNEGSPRVCLAARAVL	(SEQ ID NO: 141)
EFMEGPTLRHWLASRARV	(SEQ ID NO: 142)
WGMEGPTLRHWLAARGKR	(SEQ ID NO: 143)
RWMEGPTLRHWLAERAML	(SEQ ID NO: 144)
LMVEGPTLRHWLAARWRM	(SEQ ID NO: 145)
NYIEGPTLRHWLAARAKL	(SEQ ID NO: 146)
TWMEGPTLRLWLMARALY	(SEQ ID NO: 147)
QYMEGPTLRHWLAARAAL	(SEQ ID NO: 148)
AWMEGPTLRHWLAARAAY	(SEQ ID NO: 149)
KQFEGPPMRRSLAGVNTF	(SEQ ID NO: 150)

ALMEGPTLRQRLAARAAQ	(SEQ ID NO: 151)
ARMKGTTLRQWVAARAFV	(SEQ ID NO: 152)
DKIEIPTVQLRRAAYACQ	(SEQ ID NO: 153)
YRMEGPTLRHWLAARAGV	(SEQ ID NO: 154)
ALMEGPTLRHWLAARALM	(SEQ ID NO: 155)
IWAGGPTLRHWLAARAAL	(SEQ ID NO: 156)
GWVDGPTLRHWLAARARM	(SEQ ID NO: 157)
ARMEGPTLRHWLAARAKM	(SEQ ID NO: 158)
ESMEGASQRHCMAARAGG	(SEQ ID NO: 159)
MPVDGPVLRTWHAQAIE	(SEQ ID NO: 160)
LEHNRPLTNPIKPRTPIRP	(SEQ ID NO: 161)
TTMEDPTLRHWLATGAPT	(SEQ ID NO: 162)
HPIEGPTLRLWLAARARA	(SEQ ID NO: 163)
FPMEGTTLRHWLAARVQM	(SEQ ID NO: 164)
RGMNGPTLRHWLEESAKD	(SEQ ID NO: 165)
DQMEGSMVHQWLARHVWG	(SEQ ID NO: 166)
RNMEGPTLRHWLAARATY	(SEQ ID NO: 167)
DGMEGPTLRLWMAARAGE	(SEQ ID NO: 168)
ASMYGPTVSQRLAARTRG	(SEQ ID NO: 169)
PMMEGPTLRHWLAARALR	(SEQ ID NO: 170)
WPMEGPTLRHWLAARAAR	(SEQ ID NO: 171)
VQMEGPTLRHWLAGRAPN	(SEQ ID NO: 172)
HGIEGPTHRQWLAARADI	(SEQ ID NO: 173)
GMMEGPTLRHWLAARAML	(SEQ ID NO: 174)

HDMEGPTLRHWLALRATG	(SEQ ID NO: 175)
DNMERTRRRHSLAAHFML	(SEQ ID NO: 176)
RNMEGPTLRHWLAARADR	(SEQ ID NO: 177)
WKFEGFTLRQWLTARAFG	(SEQ ID NO: 178)
RGMEGPTLRQRLVERAQM	(SEQ ID NO: 179)
DVMEGTTLRQWLACRALM	(SEQ ID NO: 180)
RKMERATLRQWLTARANM	(SEQ ID NO: 181)
GTKEGPTLRQWPAARANE	(SEQ ID NO: 182)
CAIEGPTLRHWLAARAAT	(SEQ ID NO: 183)
LTMEGPTLRHWLRARAYA	(SEQ ID NO: 184)
MTMEGPTLRQWFAARADT	(SEQ ID NO: 185)
SPMEGPTLRHSAAGRPWG	(SEQ ID NO: 186)
VHMEDPTLRHGNAARAAE	(SEQ ID NO: 187)
YPMEGPTLRHWLAARARH	(SEQ ID NO: 188)
GKTQGPKQLKWQVGSSLP	(SEQ ID NO: 189)
GEMEGPTLLHWRAARAMQ	(SEQ ID NO: 190)
INMEGPTLRLWLAARAAA	(SEQ ID NO: 191)
FRIEGPTLRNWLAARAAK	(SEQ ID NO: 192)
GRMEGPTLRHWLAARAHP	(SEQ ID NO: 193)
VLIQGHTVRNCMVARVDA	(SEQ ID NO: 194)
DWIEGPTLRHWLAARALY	(SEQ ID NO: 195)
SWTEGPTLRHWLAARARN	(SEQ ID NO: 196)
RELEGPTLRLWLVERARM	(SEQ ID NO: 197)
VSMEGPTLRNWLAARARM	(SEQ ID NO: 198)

TTMEGPTLRHWLATRAVD	(SEQ ID NO: 199)
AKLEGPTLRLWLAERAGR	(SEQ ID NO: 200)
ARMEGPTLRHWLAARARY	(SEQ ID NO: 201)
NIMDGPALRHWLPARAIQ	(SEQ ID NO: 202)
NMIGGPTLGHRLADPAIQ	(SEQ ID NO: 203)
VWMEGATLRQWLAARALI	(SEQ ID NO: 204)
RVMEGPTLLQRLAARARS	(SEQ ID NO: 205)
QPMDEPARRQWLSARAGL	(SEQ ID NO: 206)
AWTEGPTLRHWLAARGRS	(SEQ ID NO: 207)
ATMEGPTLRHWLAARAAL	(SEQ ID NO: 208)
GRMEGPTLRHWLAARALF	(SEQ ID NO: 209)
ENMQGRTLRLHWLAARDYF	(SEQ ID NO: 210)
KGVEGPTLRLWLAARALM	(SEQ ID NO: 211)
VEMEGPTLRHWLAARASV	(SEQ ID NO: 212)
AFIEGPTLKNWLAARAIM	(SEQ ID NO: 213)
TVMEGPTLRHWLAARSRS	(SEQ ID NO: 214)
AHMEGPTLRHWLATRAKM	(SEQ ID NO: 215)
KDIEGPTLRHWLAARANY	(SEQ ID NO: 216)
RIHDGRKLRQWLTVRDTM	(SEQ ID NO: 217)
KPIEGPTLKLWLAERMAA	(SEQ ID NO: 218)
AKDVGTRLRQWLAAGARA	(SEQ ID NO: 219)
QSQEGPTLRLWLAERAKW	(SEQ ID NO: 220)
MYTEGATLRQWLAARARI	(SEQ ID NO: 221)
PKMEGPTRRTRLADRSTS	(SEQ ID NO: 222)

NVMEGPTLRHWLAYRARM	(SEQ ID NO: 223)
TWMEGPTLRHWLAARALG	(SEQ ID NO: 224)
LTMEGPTLRHWLAARATR	(SEQ ID NO: 225)
YTMEGPTLRHWLAARALH	(SEQ ID NO: 226)
NEMEGATLRQWLAARAKW	(SEQ ID NO: 227)
FSKEGATLRQWLAARALD	(SEQ ID NO: 228)
SNGVCRTLRQWLAARAE	(SEQ ID NO: 229)
KGMEGPTLRNWLAEARML	(SEQ ID NO: 230)
QDMVGPTLRHWLAARARL	(SEQ ID NO: 231)
YSHEGPTLRHWLAARALL	(SEQ ID NO: 232)
GVIEGPTLRHWLAARMKV	(SEQ ID NO: 233)
MHMEGPTLRHWLATALI	(SEQ ID NO: 234)
CRSEGPTLRCWLAARAGY	(SEQ ID NO: 235)
MCIEGPTLRQWQVCRVGL	(SEQ ID NO: 236)
CRVEGPSQRQCLAARACW	(SEQ ID NO: 237)
CTMEGPTLRHWLAARACI	(SEQ ID NO: 238)
CQVDGPTVRHCRAARAGL	(SEQ ID NO: 239)
CDMAGATLRQWLACRSGT	(SEQ ID NO: 240)
ICTEGCTLRLWLAERSRV	(SEQ ID NO: 241)
CGMEGPALRQWLACRAVD	(SEQ ID NO: 242)

在又一實施例中，其他例示性化合物下文提供。對於肽使用單字母胺基酸縮寫。

QGCSSGGPTLREWQQCVRMQHS (SEQ ID NO: 243) ;

QGCSSGGPTLREWQQCRRAQHS (SEQ ID NO: 244) ;

QGCSSGGPTLREWQQCVRAQHS (SEQ ID NO: 245) ;

IEGQSWEFENDRVPAHSLERVLLRRVPTEPSGPSICAQI
EGPTFKQWQECINGHS (SEQ ID NO: 246) ;

IEGPTFKQWQKCRNMHS (SEQ ID NO: 247) ;

IEGPTFKQWQKLRRVHS (SEQ ID NO: 248) ;

IEGEPVSDGKRRPRVHSLERVDAVHAKVGPSICAQIEGP
TFKQWQKCKRAHS (SEQ ID NO: 249) ;

IEGRWPPPQFPVTQQHSLERVGRPPPSVELPRPTFVCAQI
EGPTFKQWQRCLREHS (SEQ ID NO: 250) ;

IEGPTFKQWQRWRLLS (SEQ ID NO: 251) ;

IEGPTFKQWQAWRKKHS (SEQ ID NO: 252) ;

IEGPTFKQWQWRKMHHS (SEQ ID NO: 253) ;

IEGRWPPPQFPVTEHHSLERVGRRPPNAQMPQSIFICGQ
NEGPTFQYCQRCLREHS (SEQ ID NO: 254) ;

IEGWWWQFYFHAKEDHS (SEQ ID NO: 255) ;

PSICAQIEGPTFKQWQTCMRAHS (SEQ ID NO: 256) ;

IEGYVGGPYEQTNSLERVPPTLAWKYGPRTPSICAQIEGP
TFKQWQQCLSDHS (SEQ ID NO: 257) ;

IEGPTFKQWQGRSKRHS (SEQ ID NO: 258) ;

IEGWPWQLYVHPEGEHS (SEQ ID NO: 259) ;

IEGWWWQLYFHAKDDHS (SEQ ID NO: 260) ;

IEGPTFKQWQKLRRSHS (SEQ ID NO: 261) ;

IEGWWWQFYFHPKEDHS (SEQ ID NO: 262) ;

IEGPTFKQWQKSRTKHS (SEQ ID NO: 263) ;

IEGWTWQFYVHPKGDHS	(SEQ ID NO: 264) ;
IEGPTFKQWQAARMHHS	(SEQ ID NO: 265) ;
IEGPTFKQWQACLHSHS	(SEQ ID NO: 266) ;
IEGWSWQFYAHPQGDHS	(SEQ ID NO: 267) ;
IEGPSFTPWFHERRSHS	(SEQ ID NO: 268) ;
IEGPTFKQWQWLRRHHS	(SEQ ID NO: 269) ;
IEGWWWQFYVHAKGDHS	(SEQ ID NO: 270) ;
IEGPTFKQWQVWRNRHS	(SEQ ID NO: 271) ;
IEGQSWLRRRLHWKEEHS	(SEQ ID NO: 272) ;
IEGWPWQFYALSRESGTSPSSAARTSSYLRSQAQIEGPTF	
KQWQICKDQHS	(SEQ ID NO: 273) ;
IEGPTFKQWQKWRKTHS	(SEQ ID NO: 274) ;
IEGPTFKQWQYWRAKHS	(SEQ ID NO: 275) ;
IEGPTFKQWQVRQKTHS	(SEQ ID NO: 276) ;
IEGWSWQFYFHAKGDHS	(SEQ ID NO: 277) ;
IEGRTWQLYFHAKEEHS	(SEQ ID NO: 278) ;
IEGWSWQFYAHPQGDHS	(SEQ ID NO: 279) ;
IEGWPRQLYAHAKEDHS	(SEQ ID NO: 280) ;
IEGWWWQFYAHPQGDHS	(SEQ ID NO: 281) ;
IEGWSWQFYAHPQGDHS	(SEQ ID NO: 282) ;
IEGWSWQFYAHPQGDHS	(SEQ ID NO: 283) ;
IEGHGSQKPTAARALESTSSLTTRTRTTSICAQQDMVGP	
TIRQWLAARACI	(SEQ ID NO: 284) ;
IEGPTFEQWQHWRRGHS	(SEQ ID NO: 285) ;

IEGWIWRQWLAARA	(SEQ ID NO: 286) ;
IEGWIWRPWLAARA	(SEQ ID NO: 287) ;
IEGYWWYASWAARA	(SEQ ID NO: 288) ;
IEGWPWQFYAHPQGDHS	(SEQ ID NO: 289) ;
IEGWVWCQWLAARA	(SEQ ID NO: 290) ;
IEGPTLHEWLRWLRQHS	(SEQ ID NO: 291) ;
IEGWVWRPWLAARA	(SEQ ID NO: 292) ;
IEGWVWCPWLAARA	(SEQ ID NO: 293) ;
IEGEALVFWWRVRGGHS	(SEQ ID NO: 294) ;
IEGWVWCPWLAARA	(SEQ ID NO: 295) ;
IEGWVWWPWLAARA	(SEQ ID NO: 296) ;
IEGWTWQFYALPRGDHS	(SEQ ID NO: 297) ;
IEGWPWQFYALSRESGTSPSSAARTSSYLRSQAQIEGPTF	
KQWQICKDQHS	(SEQ ID NO: 298) ;
IEGPTLRQRLAARA	(SEQ ID NO: 299) ;
IEGWSWQFYAHPKGDHS	(SEQ ID NO: 300) ;
IEGWVWRQWLAARA	(SEQ ID NO: 301) ;
IEGRHYQKWPARRLGHS	(SEQ ID NO: 302) ;
IEGFVGTVDWRQGRPHS	(SEQ ID NO: 303) ;
IEGQEPTRLRLqMDRHS	(SEQ ID NO: 304) ;
IAQVRMLGRFTLLVLSRARAASSTQLSFQHSICAQIEGGA	
QTQWDAARA	(SEQ ID NO: 305) ;
IEGEIWAGPGAARA	(SEQ ID NO: 306) ;
IEGEALVFWWAARA	(SEQ ID NO: 307) ;

IEGSYRERQQAARA	(SEQ ID NO: 308) ;
IEGWVWRPWLAARA	(SEQ ID NO: 309) ;
IEGWNPWRGAASRV	(SEQ ID NO: 310) ;
IEGWTRRQWLAARA	(SEQ ID NO: 311) ;
IEGWVWRPWLAARA	(SEQ ID NO: 312) ;
IEGPTFKQWQAMRRHS	(SEQ ID NO: 313) ;
IEGMVKLGVIRLLVL	(SEQ ID NO: 314) ;
IEGPTFKQWQAWRRWHS	(SEQ ID NO: 315) ;
IEVWQSHWYQAARALESTSSRLLPMRPPPSICAQIEGPT LPQRMAARA	(SEQ ID NO: 316) ;
IEGWTWQFYAHPQGDHS	(SEQ ID NO: 317) ;
IEGPTFKQWQALRKRHS	(SEQ ID NO: 318) ;
IEGPTFKQWQKLRLGHS	(SEQ ID NO: 319) ;
IEGPTFKQWQLMGFPHS	(SEQ ID NO: 320) ;
IEGWIWRQWLMQTLWHS	(SEQ ID NO: 321) ;
IEGPTFKQWQAMRKNHS	(SEQ ID NO: 322) ;
IEGPTFKQWQKWRLSHS	(SEQ ID NO: 323) ;
IEGWQEGRQSAARA	(SEQ ID NO: 324) ;
IEGPTFKQWQRWLKYHS	(SEQ ID NO: 325) ;
IEGNYWFWQQVGQENTLSREWIQTLGQKYWYRPPSICA QIEGWSRHQHYSAMSGHS	(SEQ ID NO: 326) ;
IEGPTFKQWQLWRLQHS	(SEQ ID NO: 327) ;
IEGPTFKQWQMLRRHHS	(SEQ ID NO: 328) ;
IEGPTFKQWQRLRKNHS	(SEQ ID NO: 329) ;

IEGLLSQLWQAARA	(SEQ ID NO: 330) ;
IEGPSLPEWLHVWRHHS	(SEQ ID NO: 331) ;
IEGPTLHEWLAERRKHS	(SEQ ID NO: 332) ;
IEGPTLHEWLALLRSHS	(SEQ ID NO: 333) ;
IEGPTLHEWLAQRREHS	(SEQ ID NO: 334) ;
IEGPTLHEWLLYRRRAHS	(SEQ ID NO: 335) ;
IEGPTLHEWLRQRRQHS	(SEQ ID NO: 336) ;
CSSGGPTLREWQQCSRAQ	(SEQ ID NO: 454) ;
CSSGGPTLREWQQCQRAQ	(SEQ ID NO: 455) ; 及
CSSGGPTLREWQQCGRAQ	(SEQ ID NO: 456) 。

在另一實施例中，包含TPO模擬肽之例示性化合物中之任一者可與Fc區融合或插入Fc環(經修飾之Fc分子)中。Fc環描述於本文中及於美國專利申請公開案第US2006/0140934號中，該公開案以引用的方式全部併入本文中。本發明包括該等包含Fc域之分子，該Fc域經修飾以包含作為Fc域之內部序列(較佳在環區中)之肽。Fc內部肽分子在特定內部區域中可包括一個以上串聯肽序列，且其在其他內部區域中可包括其他肽。儘管例示公認環區，但插入Fc之任何其他非末端域中亦視為本發明之部分。

在另一實施例中，本發明涵蓋包含插入Fc胺基酸序列中之肽的化合物。在一態樣中，該肽插入Fc胺基酸序列之環區中。在另一態樣中，該Fc胺基酸序列為SEQ ID NO: 3。在又一態樣中，該肽插入SEQ ID NO: 3之Fc胺基酸序列的環區中於胺基酸139(Leu)與140(Thr)之間。該肽可使用一

或多個連接子插入Fc之環區中。在一態樣中，連接子在肽之N末端包含四個甘胺酸殘基。在另一態樣中，連接子在肽之N末端包含兩個甘胺酸殘基且在肽之C末端包含兩個甘胺酸殘基。亦預期如美國專利申請公開案第US 2006/0140934號中所述之其他連接子用於修飾本發明之Fc分子。例示性TPO模擬融合蛋白質包含包括SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 243之胺基酸序列的肽。

本發明之例示性化合物包括選自由SEQ ID NO: 353-422組成之群的化合物。

上述化合物中之任一者之衍生物亦提供於本發明中。所提供之化合物可經衍生如以下所述之一或多者：

肽基 $[-C(O)NR-]$ 連結(鍵結)中之一或多者業經非肽基鍵置換，諸如 $-CH_2-$ 胺基甲酸酯連結 $[-CH_2-OC(O)NR-]$ 、磷酸酯連結、 $-CH_2-$ 磺醯胺 $[-CH_2-S(O)_2NR-]$ 連結、脲 $[-NHC(O)NH-]$ 連結、 $-CH_2-$ 第二胺連結或烷基化肽基連結 $[-C(O)NR^6-]$ ，其中 R^6 為低碳烷基；

N末端為 $-NRR^1$ 基團、 $-NRC(O)R$ 基團、 $-NRC(O)OR$ 基團、 $-NRS(O)_2R$ 基團、 $-NHC(O)NHR$ 基團，其中 R 及 R^1 為氫及低碳烷基，其限制條件為 R 及 R^1 不同時為氫；丁二醯亞胺基團；苄氧羰基 $-NH-(CBZ-NH-)$ 基團；或苄氧羰基 $-NH-$ 基團，其在苯環上具有1至3個選自由低碳烷基、低碳烷氧基、氯基及溴基組成之群的取代基；

C末端為 $-C(O)R^2$ ，其中 R^2 係選自由低碳烷氧基組成之群，及 $-NR^3R^4$ ，其中 R^3 及 R^4 係獨立地選自由氫及低碳烷基

組成之群。"低碳"意謂具有1至6個碳原子之基團。

在另一態樣中，提供化合物，其中所有胺基酸具有D構型，或胺基酸中之至少一者具有D構型。在另一態樣中，該等化合物可為環狀。在又一態樣中，P受縛於經由半胱胺酸殘基之間的雙硫鍵，使得P為環狀。在另一態樣中，P在其N末端包含四個甘胺酸殘基。本發明亦包括化合物，其中P在P之N末端包含兩個甘胺酸殘基且在P之C末端包含兩個甘胺酸殘基。

在一態樣中，化合物為肽，且其可由標準合成方法、由噬菌體庫或由製備肽之任何其他方法來製備。除標準肽化學反應(適用時)以外，包含非肽部分之化合物可由標準有機化學反應來合成。

所提供之化合物可藉由將其與適當醫藥載劑物質合併且將有效量投予諸如人類(或其他哺乳動物)之受檢者而用於達成治療或預防之目的。

亦提供增加有其需要患者中巨核細胞或血小板的方法，其包含將有效量之本發明之化合物投予該患者。在一態樣中，該量為1 $\mu\text{g/kg}$ 至100 mg/kg 。

本發明進一步提供醫藥組合物，其包含本發明之化合物中之任一者，並混雜一可與其醫藥學上可接受之載劑。

在另一實施例中，本發明提供編碼本發明之化合物之聚核苷酸、包含該等聚核苷酸之載體及包含該等載體之宿主細胞。

在另一實施例中，本發明提供產生本發明之化合物之方

法，其包含使該等宿主細胞在合適之營養培養基中生長且自該細胞或營養培養基分離該化合物。

其他相關態樣亦提供於本發明中。

【實施方式】

定義

術語"包含"意謂化合物在特定序列之N末端或C末端中之任一者或兩者上可包括其他胺基酸。當然，此等其他胺基酸不應顯著干擾化合物之活性。

術語"媒介體"係指防止降解及/或增加半衰期、減小毒性、降低免疫原性或增加治療性蛋白質之生物活性的分子。例示性媒介體包括Fc域以及線性聚合物；分枝聚合物(參見，例如美國專利第4,289,872號，於1981年9月15日頒予 Denkenwalter等人；第5,229,490號，於1993年7月20日頒予 Tam；Frechet等人之WO 93/21259，於1993年10月28日公開)；脂質；膽固醇組；碳水化合物或寡糖；或與補救受體結合之任何天然或合成蛋白質、多肽或肽。媒介體在下文中進一步描述。

術語"原生Fc"係指包含由完整抗體消化而得之非抗原結合片段之序列的分子或序列，其呈單體或多聚體形式。在一態樣中，原生Fc之原始免疫球蛋白源為人類起源且可為免疫球蛋白中之任一者。原生Fc為可由共價締合(亦即雙硫鍵)、非共價締合或兩者之組合而連接成二聚體或多聚體形式之單體多肽。視種類(例如IgG、IgA、IgE)或亞類(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgA1、IgGA2)而定，原生Fc分

子之單體次單位之間的分子間雙硫鍵之數目在1個至4個範圍內。原生Fc之一實例為由IgG之木瓜蛋白酶消化而得之雙硫鍵鍵結二聚體。Ellison等人(1982), *Nucleic Acids Res.* 10: 4071-9。如本文中所使用，術語"原生Fc"為單體、二聚體及多聚體形式之總稱。

術語"Fc變異體"係指自原生Fc修飾但較佳仍包含補救受體FcRn之結合位點的分子或序列。國際申請案WO 97/34631(於1997年9月25日公開)及WO 96/32478描述例示性Fc變異體以及與補救受體之相互作用，且藉此以引用的方式併入。在一態樣中，術語"Fc變異體"包含自非人類原生Fc人源化之分子或序列。在另一態樣中，原生Fc包含可移除之位點，此係由於該等位點提供非本發明之融合分子所需之結構特徵或生物活性。因此，術語"Fc變異體"包含缺乏一或多個影響或涉及以下各者之原生Fc位點或殘基的分子或序列：(1)雙硫鍵形成，(2)與所選擇之宿主細胞不相容，(3)在所選擇之宿主細胞中表現後N末端異質性，(4)糖基化，(5)與補體相互作用，(6)與除補救受體以外之Fc受體結合，(7)在需要更短半衰期之狀況下與FcRn補救受體結合，或(8)抗體依賴細胞毒性(ADCC)。Fc變異體在下文中進一步詳述。

術語"Fc域"包含如上文所定義之原生Fc及Fc變異體分子及序列。如同Fc變異體及原生Fcs，術語"Fc域"包括呈單體或多聚體形式之分子，無論自完整抗體消化或由其他方式產生。舉例而言，在一實施例中，Fc域或Fc區可包含：

MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK (SEQ ID NO: 3).

在另一實施例中，來自IgA、IgM及IgG亞型之人類Fc區的其他例示性胺基酸序列(SEQ ID NO: 344至352)亦用於本發明。

如應用於Fc域或包含Fc域之分子，術語"多聚體"係指具有兩個或兩個以上共價、非共價締合或由共價與非共價相互作用締合之多肽鏈的分子。IgG分子通常形成二聚體；IgM形成五聚體；IgD形成二聚體；且IgA形成單體、二聚體、三聚體或四聚體。多聚體可藉由利用Fc之原生Ig源之序列及所得活性或藉由使該原生Fc衍生(如下文所定義)而形成。

如應用於Fc域或包含Fc域之分子，術語"二聚體"係指具有兩個共價或非共價締合之多肽鏈的分子。

術語"衍生"或"衍生物"包含以下方法及所得化合物：其中，舉例而言且不受限制地，(1)化合物具有環狀部分，例如，該化合物內之半胱胺醯基殘基之間的交聯；(2)化合物經交聯或具有交聯位點，例如，該化合物具有半胱胺醯基殘基且由此在培養物中或活體內形成交聯二聚體；(3)一或多個肽基連結經非肽基連結置換；(4)N末端經-NRR₁、NRC(O)R₁、-NRC(O)OR₁、-NRS(O)₂R₁、-NHC(O)NHR、丁二醯亞胺基團或經取代或未經取代之苄氧羰基-NH-置換，其中R及R₁及環取代基係如下文所定義；(5)C末端經

-C(O)R₂ 或 -NR₃R₄ 置換，其中 R₂、R₃ 及 R₄ 係如下文所定義；及(6)個別胺基酸部分經由用能與所選擇之側鏈或末端殘基反應之試劑處理而修飾之化合物。衍生物在下文中進一步描述。

術語"肽"係指約2至80個胺基酸之分子、2至40個胺基酸之分子、3至20個胺基酸之分子及6至15個胺基酸之彼等分子。舉例而言，具有選自不多於75個、不多於70個、不多於65個、不多於60個、不多於55個、不多於50個、不多於45個、不多於40個、不多於35個、不多於30個、不多於25個、不多於20個胺基酸及/或不多於15個胺基酸之大小的肽涵蓋於本文中。例示性肽可由如本文中所述所引用之方法中之任一者隨機產生，載入肽庫(例如噬菌體呈現庫)中，由蛋白質消化而得，或以化學方法合成及由類似方法產生。肽包括D及L形式，其經純化或為兩種形式之混合物。例示性肽為本文中所提供之化合物之"生物學活性"部分，亦即，提供具有Mpl結合能力之化合物。

如用於指肽序列，術語"隨機化"係指完全隨機序列(例如，由噬菌體呈現方法選擇)及天然產生之分子中之一或多個殘基經未在該天然產生之分子之彼位置處出現之胺基酸殘基置換的序列。用於鑑別肽序列之例示性方法包括噬菌體呈現、大腸桿菌呈現、核糖體呈現、基於酵母之篩選、RNA-肽篩選、化學篩選、合理設計、蛋白質結構分析及類似方法。

術語"藥理學活性"意謂所述物質經確定具有影響醫學參

數(例如血壓、血細胞計數、膽固醇含量)或疾病病況(例如癌症、自體免疫病症)之活性。因此，藥理學活性肽包含如下文所定義之促效肽或模擬肽及拮抗肽。

術語"模擬肽"及"促效肽"係指具有與與所關注之蛋白質相互作用之蛋白質(例如TPO)相當之生物活性的肽。此等術語進一步包括(諸如)藉由增強所關注之蛋白質之天然配位體的作用來直接模擬所關注之蛋白質之活性的肽。一般熟習此項技術者應瞭解，此等文獻中之每一者能使吾人藉由按照所揭示之程序以不同肽庫選擇不同於其中實際所揭示之肽的肽。該等肽可模擬大蛋白質配位體之生物活性，或經由競爭性結合來抑制大蛋白質配位體之生物活性，且通常稱為"肽模擬物"或"模擬肽"。

術語"TPO模擬肽"或"TMP"包含可如於2000年5月4日公開之國際申請案WO 00/24770及美國專利第6,835,809號(藉此以引用的方式全部併入)或視為具有TPO模擬物主題之任何其他文獻所述而鑑別或得到之肽。一般熟習此項技術者應瞭解，此等文獻中之每一者能使吾人藉由按照所揭示之程序以不同肽庫選擇不同於其中實際所揭示之肽的肽。

術語"生理學上可接受之鹽"包含已知或稍後發現為醫藥學上可接受之任何鹽。一些特定實例為：乙酸鹽；三氟乙酸鹽；氫鹵化物，諸如鹽酸鹽及氫溴酸鹽；硫酸鹽；檸檬酸鹽；酒石酸鹽；羥乙酸鹽；及草酸鹽。

術語"WSP"係指水溶性聚合物，其防止其所連接之肽、蛋白質或其他化合物在水性環境(諸如生理環境)中沈澱。

術語 "PEG" 係指聚乙二醇，且如本文中所使用，意欲包括下文詳細描述之各種形式。

如本文中關於本發明之製劑所使用，除非另外規定全部治療性分子之特定百分率，否則 "大體上同源" 意謂該製劑包括在製備製劑中之全部治療性分子中可偵測之單一類別的治療性化合物。一般而言，大體上同源製劑充分同源以顯示同源製劑之優勢，例如易於臨床應用於預測批次之間的藥物動力學。

"生物功效" 係指產生所要生物效應之能力。不同化合物或同一化合物之不同劑量或同一化合物之不同投藥的生物功效一般標準化為允許適當比較之化合物之量。

化合物結構

本文提供能與 c-Mpl 受體結合且經由其觸發跨膜信號 (亦即活化) 之一組化合物，該 c-Mpl 受體為介導內源性血小板生成素 (TPO) 之活性的相同受體。因此，該等化合物具有促血小板生成活性，亦即能刺激活體內及活體外血小板生成；及/或促巨核細胞生成活性，亦即能刺激活體內及活體外血小板前驅體生成。

化合物包含經修飾以包括至少一個在 N 末端或 C 末端與肽連接之媒介體 (亦即 Fc 區) 的多肽或肽及視情況一或多個媒介體在該媒介體-肽分子中之任何反應性部分與媒介體-肽分子共價連接之 WSP。

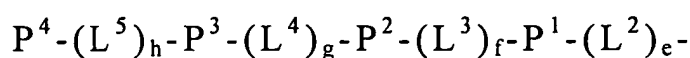
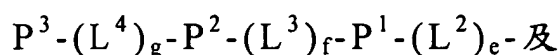
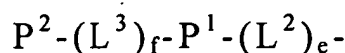
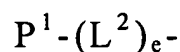
在一態樣中，提供大體上同源化合物，其包含式 I 中所列之結構；

$$\text{式 I: } [(X^1)_a-(F^1)_z-(X^2)_b]-(L^1)_c-\text{WSP}_d$$

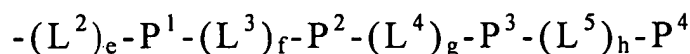
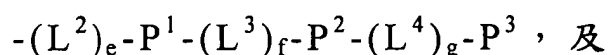
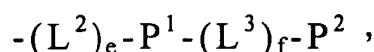
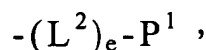
及其多聚體，其中：

F^1 為媒介體；

X^1 係獨立地選自：



X^2 係獨立地選自：



其中 P^1 、 P^2 、 P^3 及 P^4 各自獨立地為藥理學活性肽之序列；

L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 及 L^5 各自獨立地為連接子；

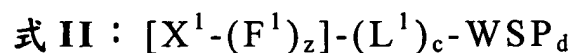
a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g 及 h 各自獨立地為 0 或 1；

z 為 0、1、2 或更大；且

WSP 為水溶性聚合物，其附屬物係受 F^1 中任何反應性部分之影響；

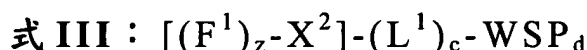
當以多劑量方式投藥時，該化合物具有改良之生物功效之特性。在一態樣中，該化合物為多聚體，且在另一態樣中，該化合物為二聚體。

本發明亦提供式 I 化合物，其包含式 II 中所列之結構



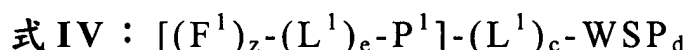
其中 F^1 為 Fc 域且在 X^1 之 C 末端處連接，且零個、一個或多個 WSP 視情況經由連接子 L^1 與 Fc 域連接。具有此結構之化合物在一態樣中以多聚體的形式且在另一態樣中以二聚體的形式提供。

本發明亦提供式 I 化合物，其包含式 III 中所列之結構



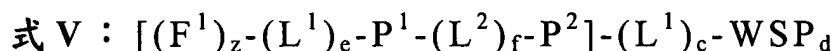
其中 F^1 為 Fc 域且在 X^2 之 N 末端處連接，且零個、一個或多個 WSP 視情況經由連接子 L^1 與 Fc 域連接。亦提供具有此結構之化合物之多聚體及二聚體。

本發明亦提供式 I 化合物，其包含式 IV 中所列之結構



其中 F^1 為 Fc 域且在 $-(L^1)_c-P^1$ 之 N 末端處連接，且零個、一個或多個 WSP 視情況經由連接子 L^1 與 Fc 域連接。亦提供具有此結構之化合物之多聚體及二聚體。

本發明進一步提供式 I 化合物，其包含式 V 中所列之結構



其中 F^1 為 Fc 域且在 $-L^1-P^1-L^2-P^2$ 之 N 末端處連接，且零個、一個或多個 WSP 視情況經由連接子 L^1 與 Fc 域連接。亦提供具有此結構之化合物之多聚體及二聚體。

本文提供如上所述之化合物，其中 P^1 及 / 或 P^2 係獨立地選自本文中表 1-6 及表 8 中之任一者中所列之 TPO 模擬物。在一態樣中， P^1 及 / 或 P^2 具有相同胺基酸序列。

式中所使用之術語 "P" 意謂由至少 7 個次單位 (Y^1-Y^7) 構成

(亦即包含其)之部分，其中 Y^1 - Y^7 包含核心結構。 U^1 及 U^2 在 Y^1 - Y^7 核心結構之任一側包含任何胺基酸或肽。 Y^1 - Y^7 次單位較佳為獨立地選自20種天然產生之胺基酸的胺基酸，然而，本發明涵蓋 Y^1 - Y^7 係獨立地選自此項技術中所熟知之非典型、非天然產生之胺基酸之群的化合物。在某些實施例中，對每個位置鑑別特定胺基酸。舉例而言， Y^1 為Cys、Leu、Met、Pro、Gln、Val或 X_1 ； Y^2 為Phe、Lys、Leu、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val或 X_2 ； Y^3 為Cys、Phe、Ile、Leu、Met、Arg、Ser、Val、Trp或 X_3 ； Y^4 為任何胺基酸； Y^5 為Ala、Asp、Glu、Gly、Lys、Met、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Tyr或 X_5 ； Y^6 為Cys、Phe、Gly、Leu、Met、Ser、Val、Trp、Tyr或 X_6 ；且 Y^7 為Cys、Gly、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Arg、Val或 X_7 。 X_1 - X_7 次單位較佳為獨立地選自20種天然產生之胺基酸的胺基酸，然而，本發明涵蓋 X_1 - X_7 係獨立地選自此項技術中已知之非典型、非天然產生之胺基酸之群的化合物。其中規定 Y^1 - Y^7 對應於相應 X_1 - X_7 ，當然， Y^1 對應於 X_1 ， Y^2 對應於 X_2 ， Y^3 對應於 X_3 ， Y^5 對應於 X_5 ， Y^6 對應於 X_6 ， Y^7 對應於 X_7 ，且 Y^4 本身不具有相應 X_4 ，此係由於 X_4 可為此項技術中已知之任何胺基酸或非天然產生之胺基酸。

在一實施例中，P包含以下通式結構：

U^1 - Y^1 (Cys、Leu、Met、Pro、Gln、Val或 X_1)- Y^2 (Phe、Lys、Leu、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val或 X_2)- Y^3 (Cys、Phe、Ile、Leu、Met、Arg、Ser、Val、Trp或 X_3)-

Y^4-Y^5 (Ala、Asp、Glu、Gly、Lys、Met、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Tyr 或 X_5)- Y^6 (Cys、Phe、Gly、Leu、Met、Ser、Val、Trp、Tyr 或 X_6)- Y^7 (Cys、Gly、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Arg、Val 或 X_7)- U^2 ，

其中 Y^1-Y^3 及 Y^5-Y^7 中之至少一者對應於相應 X_1-X_3 及 X_5-X_7 ；

其中 U^1 或 U^2 為任何胺基酸或肽，

其中當 Y^1 不為選自由 Cys、Leu、Met、Pro、Gln 及 Val 組成之群的胺基酸時，則 X_1 係選自由 Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Asn、Arg、Ser、Thr、Trp 及 Tyr 組成之群；

其中當 Y^2 不為選自由 Phe、Lys、Leu、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr 及 Val 組成之群的胺基酸時，則 X_2 係選自由 Ala、Cys、Asp、Glu、Gly、His、Ile、Met、Pro、Trp 及 Tyr 組成之群；

其中當 Y^3 不為選自由 Cys、Phe、Ile、Leu、Met、Arg、Ser、Val 及 Trp 組成之群的胺基酸時，則 X_3 係選自由 Ala、Asp、Glu、Gly、His、Lys、Asn、Pro、Gln、Thr 及 Tyr 組成之群；

其中 Y^4 為任何胺基酸；

其中當 Y^5 不為選自由 Ala、Asp、Glu、Gly、Lys、Met、Gln、Arg、Ser、Thr、Val 及 Tyr 組成之群的胺基酸時，則 X_5 係選自由 Cys、Phe、His、Ile、Leu、Asn、Pro 及 Trp 組成之群；

其中當 Y^6 不為選自由Cys、Phe、Gly、Leu、Met、Ser、Val、Trp及Tyr組成之群的胺基酸時，則 X_6 係選自由Ala、Asp、Glu、His、Ile、Lys、Asn、Pro、Gln、Arg及Thr組成之群；且

其中當 Y^7 不為選自由Cys、Gly、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Arg及Val組成之群的胺基酸時，則 X_7 係選自由Ala、Asp、Glu、Phe、His、Pro、Gln、Ser、Thr、Trp及Tyr組成之群；

及其生理學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明涵蓋化合物，其中 Y^1 - Y^7 中之至少兩者分別對應於 X_1 - X_7 中之兩者； Y^1 - Y^7 中之至少三者分別對應於 X_1 - X_7 中之三者； Y^1 - Y^7 中之至少四者分別對應於 X_1 - X_7 中之四者； Y^1 - Y^7 中之至少五者分別對應於 X_1 - X_7 中之五者； Y^1 - Y^7 中之至少六者分別對應於 X_1 - X_7 中之六者；且 Y^1 - Y^7 中之僅一者分別對應於 X_1 - X_7 中之一者。

在一實施例中，本發明包括式I中所列之結構之化合物，其中至少a或b為1。

在另一實施例中，本發明包括式I中所列之結構之化合物，其中b、c、d、e、f、g及h為0。

在另一實施例中，本發明包括與mpl受體結合之化合物，該化合物基本上由式I所列之結構組成。

在另一實施例中，本發明包括式I中所列之結構之化合物，其中：

F^1 為Fc域，該Fc域經修飾以使其在環區中包含至少一個

X^3 ;

X^3 係獨立地選自 :

$-(L^6)_i-P^5-(L^7)_j$,

$-(L^6)_i-P^5-(L^7)_j-P^6-(L^8)_k$,

$-(L^6)_i-P^5-(L^7)_j-P^6-(L^8)_k-P^7-(L^9)_l$, 及

$-(L^6)_i-P^5-(L^7)_j-P^6-(L^8)_k-P^7-(L^9)_l-P^8-(L^{10})_m$;

P^5 、 P^6 、 P^7 及 P^8 各自獨立地為藥理學活性肽的序列 ;

L^6 、 L^7 、 L^8 、 L^9 及 L^{10} 各自獨立地為連接子 ;

i 、 j 、 k 、 l 及 m 各自獨立地為0或1 ; 且

z 為1、2或更大。

本發明包括上述結構之化合物，其中 a 及 b 各自為0。

本文中係使用胺基酸之三字母與單字母縮寫；在各種狀況下，該等縮寫為用於20種天然產生之胺基酸或其所熟知之變體的標準縮寫。此等胺基酸具有L或D立體化學(除Gly外，其既非L亦非D)，且 P^1 可包含立體化學之組合。然而，L立體化學對於 P^1 鏈中之所有胺基酸而言為較佳。本發明亦提供反向 P^1 分子，其中胺基酸之胺基末端與羧基末端序列相反。舉例而言，具有正規序列 Y^1-Y^7 之分子的反向分子將為 Y^7-Y^1 。本發明亦提供逆反向 P^1 分子，其中，如同反向 P^1 ，胺基酸之胺基末端與羧基末端序列相反且在 P^1 中通常為"L"對映異構體之殘基變成"D"立體異構體形式。

除上述核心結構 $Y^1-Y^7(X_1-X_7)$ 以外，特定涵蓋之其他結構為一或多個其他Y基團與核心結構連接之彼等結構。因

此，一或多個Y基團構成結構U¹及U²。因此，U¹及/或U²可與核心結構連接。

下文顯示通式結構之例示性化合物。對於此等肽係使用單一字母胺基酸縮寫表示。

QGCSSGGPTQREWLQCRRMQHS	(SEQ ID NO: 8)
QGCSSGGPTLREWQQCRRMQHS	(SEQ ID NO: 9)
QGCSWGGPTLKIWLQCVRAKHS	(SEQ ID NO: 10)
QGCSWGGPTLKNWLQCVRAKHS	(SEQ ID NO: 11)
QGCSWGGPTLKLWLQCVRAKHS	(SEQ ID NO: 12)
QGCSWGGPTLKHWWLQCVRAKHS	(SEQ ID NO: 13)
QGGCRSGPTNREWLACREVQHS	(SEQ ID NO: 14)
QGTCEQGPTLRQWPLCRQGRHS	(SEQ ID NO: 15)
QGTCEQGPTLRLWLLCRQGRHS	(SEQ ID NO: 16)
QGTCEQGPTLRIWLLCRQGRHS	(SEQ ID NO: 17)

下文提供包含一或多個與肽連接之Fc區的其他例示性化合物。對於肽使用單字母胺基酸縮寫。

Fc-QGCSSGGPTQREWLQCRRMQHS	(SEQ. ID NO: 18)
Fc-QGCSSGGPTLREWQQCRRMQHS	(SEQ. ID NO: 19)
Fc-QGCSWGGPTLKIWLQCVRAKHS	(SEQ ID NO: 20)
Fc-QGCSWGGPTLKNWLQCVRAKHS	(SEQ ID NO: 21)
Fc-QGCSWGGPTLKLWLQCVRAKHS	(SEQ ID NO: 22)
QGCSWGGPTLKIWLQCVRAKHS-Fc	(SEQ ID NO: 23)
Fc ₂ -QGGCRSGPTNREWLACREVQHS	(SEQ ID NO: 24)
Fc ₂ -QGCSWGGPTLKLWLQCVRAKHS	(SEQ ID NO: 25)

QGTCEQGPTLRQWPLCRQGRHS-Fc	(SEQ ID NO: 26)
Fc-QGTCEQGPTLRQWPLCRQGRHS	(SEQ ID NO: 27)
ETLY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 28)
HTLY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 29)
KTLY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 30)
GTGY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 31)
PTLY ⁴ IWL	(SEQ ID NO: 32)
PTLY ⁴ LWL	(SEQ ID NO: 33)
PTLY ⁴ EFW	(SEQ ID NO: 34)
PTLY ⁴ HWL	(SEQ ID NO: 35)
PILY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 36)
KTLY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 37)
PTLY ⁴ LWL	(SEQ ID NO: 38)
PMLY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 39)
PTLY ⁴ NWL	(SEQ ID NO: 40)
PPLY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 41)
PTQY ⁴ EWQ	(SEQ ID NO: 42)
PTLY ⁴ EWS	(SEQ ID NO: 43)
PTY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 44)
PTAY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 45)
PCLY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 46)
PTLY ⁴ FWL	(SEQ ID NO: 47)
PTGY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 48)
PTLY ⁴ HWL	(SEQ ID NO: 49)

PILY ⁴ IWL	(SEQ ID NO: 50)
PTLY ⁴ LWL	(SEQ ID NO: 51)
PMLY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 52)
PTLY ⁴ NWL	(SEQ ID NO: 53)
PTPY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 54)
PTLY ⁴ QWQ	(SEQ ID NO: 55)
PTLY ⁴ QWS	(SEQ ID NO: 56)
PTTY ⁴ QWT	(SEQ ID NO: 57)
PTLY ⁴ WWL	(SEQ ID NO: 58)
PTY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 59)
PTLY ⁴ EFW	(SEQ ID NO: 60)
GTLY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 61)
PTLY ⁴ HWL	(SEQ ID NO: 62)
PILY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 63)
PTLY ⁴ LWL	(SEQ ID NO: 64)
PTQY ⁴ EWL	(SEQ ID NO: 65)
PTLY ⁴ EWS	(SEQ ID NO: 66)
PTLY ⁴ FWF	(SEQ ID NO: 67)
GTLY ⁴ QWL	(SEQ ID NO: 68)
PTLY ⁴ IWL	(SEQ ID NO: 69)
PTLY ⁴ LWL	(SEQ ID NO: 70)
PTLY ⁴ NWL	(SEQ ID NO: 71)
PTLY ⁴ QWP	(SEQ ID NO: 72)
PTLY ⁴ WWL	(SEQ ID NO: 73)

PTY⁴YQWL

(SEQ ID NO: 74)

下文提供其他例示性化合物。對於肽使用單字母胺基酸縮寫。

KDTEVTAPRLWMVASVDE (SEQ ID NO: 75) ;

REMEGPTMRQWLAYRAVL (SEQ ID NO: 76) ;

CQNAGPTLRCWLAGRAYM (SEQ ID NO: 77) ;

CEREGPTLRCWLATREGS (SEQ ID NO: 78) ;

WRIEGPTLRHWLAARAWD (SEQ ID NO: 79) ;

ANMEGPTLRHWLAMRARV (SEQ ID NO: 80) ;

LDMEGPTLRHWLAARANG (SEQ ID NO: 81) ;

WRMEGPTLRHWLAARAWG (SEQ ID NO: 82) ;

WAMEGPTLRHWLAARAVL (SEQ ID NO: 83) ;

KSMEGPSLRQWLAARAQL (SEQ ID NO: 84) ;

TKIEGPTLRHWLAARAEL (SEQ ID NO: 85) ;

PRIEGPTLRLWLVTALRS (SEQ ID NO: 86) ;

IYMEGPTLRHWLANRAAK (SEQ ID NO: 87) ;

WPIEGATLRQWLKIRAGY (SEQ ID NO: 88) ;

RNMEGPTLRNWLAARAQH (SEQ ID NO: 89) ;

NGIEGPTLRLWLSEAKK (SEQ ID NO: 90) ;

MWMEGPTLRHWLEARARY (SEQ ID NO: 91) ;

YGIDGPTLRHWLAARARY (SEQ ID NO: 92) ;

RIIDGQTLRHWLAAGADP (SEQ ID NO: 93) ;

NGRDGPTVRHRLAGRAQK (SEQ ID NO: 94) ;

THIEGPTLRIWLASRAKA (SEQ ID NO: 95) ;

KGMEGPTLRHWLAARAH	(SEQ ID NO: 96) ;
QRIEGPTLRHWLAARASH	(SEQ ID NO: 97) ;
KDTEVTAPRLWMVASVDE	(SEQ ID NO: 98) ;
ENMEGPTLRHWLAARAHE	(SEQ ID NO: 99) ;
SWMEGPTLRHWLMNRATY	(SEQ ID NO: 100) ;
SMMEGPTLRHWLAARAKD	(SEQ ID NO: 101) ;
QGIEGPTLRHLWLAARTHP	(SEQ ID NO: 102) ;
YMMEGPTLRHWLATRAGR	(SEQ ID NO: 103) ;
GNMEGPTLRHWLAANERD	(SEQ ID NO: 104) ;
NRMEGPTLRHWLAERAGS	(SEQ ID NO: 105) ;
NMMEGPTLRHWLAARVAA	(SEQ ID NO: 106) ;
SPIEGPTLRQQLCARAVK	(SEQ ID NO: 107) ;
VQMEGTTLRQWLAERALD	(SEQ ID NO: 108) ;
KRKDGHRPRQWLAPLACK	(SEQ ID NO: 109) ;
EMMEGPTLRHWLAARA EK	(SEQ ID NO: 110) ;
NMIEGPTLRHWLAERASQ	(SEQ ID NO: 111) ;
KLMEGPTLRHWLAYRAGL	(SEQ ID NO: 112) ;
YMMEGPTLRHWLAARALV	(SEQ ID NO: 113) ;
GNMEGPTLRHWLAARALL	(SEQ ID NO: 114) ;
WMMEGPTLRHWLAARARY	(SEQ ID NO: 115) ;
TDRGGYT LRQWLAARAVL	(SEQ ID NO: 116) ;
SAIEGPTLRHWLAWRAML	(SEQ ID NO: 117) ;
RAIEGPTLRHCLAAGAGL	(SEQ ID NO: 118) ;
VKRKGPTLRHWLAAWAFP	(SEQ ID NO: 119) ;

TCMEGPTLRHWLAARAEG	(SEQ ID NO: 120) ;
WFMEGPTLRHWLAARAYR	(SEQ ID NO: 121) ;
ADIEGPTLRHWLAARALV	(SEQ ID NO: 122) ;
WVMEGPTLRHWLAARASL	(SEQ ID NO: 123) ;
PPGDGPTLRHWLAARARM	(SEQ ID NO: 124) ;
DFMEGPTLRQRVDARAHY	(SEQ ID NO: 125) ;
RWIEGPTQRQWLAARAYF	(SEQ ID NO: 126) ;
IRMEGPTLRHWLASRAEI	(SEQ ID NO: 127) ;
YYLEGPTLRHWLAARAYL	(SEQ ID NO: 128) ;
GVIEGPTLRHWLAARAAQ	(SEQ ID NO: 129) ;
GAMEGPTLRCWLAASDEK	(SEQ ID NO: 130) ;
SVIDGPTLRQRLAARARY	(SEQ ID NO: 131) ;
GGIERPTLRHCLAARPTS	(SEQ ID NO: 132) ;
TKMEGPTLRHWLAWRAAY	(SEQ ID NO: 133) ;
LKMEGPTLRNWLAWRAFQ	(SEQ ID NO: 134) ;
GLVEGPTLRFWLAARAAE	(SEQ ID NO: 135) ;
GLTDGPNLRHCLAARAPI	(SEQ ID NO: 136) ;
DRNKGPTLRHWLAARAHA	(SEQ ID NO: 137) ;
ASMVGPKLRHGLAAVAKK	(SEQ ID NO: 138) ;
DAIEGPTLRLWLEARRKQ	(SEQ ID NO: 139) ;
NIKRATDREWLDARTAL	(SEQ ID NO: 140) ;
GDNEGSPRVCLAARAVL	(SEQ ID NO: 141) ;
EFMEGPTLRHWLASRARV	(SEQ ID NO: 142) ;
WGMEGPTLRHWLAARGKR	(SEQ ID NO: 143) ;

RWMEGPTLRHWLAERAML	(SEQ ID NO: 144) ;
LMVEGPTLRHWLAARWRM	(SEQ ID NO: 145) ;
NYIEGPTLRHWLAARAKL	(SEQ ID NO: 146) ;
TWMEGPTLRLWLMARALY	(SEQ ID NO: 147) ;
QYMEGPTLRHWLAARAAL	(SEQ ID NO: 148) ;
AWMEGPTLRHWLAARAAY	(SEQ ID NO: 149) ;
KQFEGPPMRRSLAGVNT	(SEQ ID NO: 150) ;
ALMEGPTLRQRLAARAAQ	(SEQ ID NO: 151) ;
ARMKGTTLRQWVAARAFV	(SEQ ID NO: 152) ;
DKIEIPTVQLRRAAYACQ	(SEQ ID NO: 153) ;
YRMEGPTLRHWLAARAGV	(SEQ ID NO: 154) ;
ALMEGPTLRHWLAARALM	(SEQ ID NO: 155) ;
IWAGGPTLRHWLAARAAL	(SEQ ID NO: 156) ;
GWVDGPTLRHWLAARARM	(SEQ ID NO: 157) ;
ARMEGPTLRHWLAARAKM	(SEQ ID NO: 158) ;
ESMEGASQRHCMAARAGG	(SEQ ID NO: 159) ;
MPVDGPVLRTWHAQAIE	(SEQ ID NO: 160) ;
LEHNRPLTNPIPKPRTPIRP	(SEQ ID NO: 161) ;
TTMEDPTLRHWLATGAPT	(SEQ ID NO: 162) ;
HPIEGPTLRLWLAARARA	(SEQ ID NO: 163) ;
FPMEGTTLRHWLAARVQM	(SEQ ID NO: 164) ;
RGMNGPTLRHWLEESAKD	(SEQ ID NO: 165) ;
DQMEGSMVHQWLARHVWG	(SEQ ID NO: 166) ;
RNMEGPTLRHWLAARATY	(SEQ ID NO: 167) ;

DGMEGPTLRLWMAARAGE	(SEQ ID NO: 168) ;
ASMYGPTVSQRLAARTRG	(SEQ ID NO: 169) ;
PMMEGPTLRHWLAARALR	(SEQ ID NO: 170) ;
WPMEGPTLRHWLAARAAR	(SEQ ID NO: 171) ;
VQMEGPTLRHWLAGRAPN	(SEQ ID NO: 172) ;
HGIEGPTHRQWLAARADI	(SEQ ID NO: 173) ;
GMMEGPTLRHWLAARAML	(SEQ ID NO: 174) ;
HDMEGPTLRHWLALRATG	(SEQ ID NO: 175) ;
DNMERTRRRHSLAAHFML	(SEQ ID NO: 176) ;
RNMEGPTLRHWLAARADR	(SEQ ID NO: 177) ;
WKFEGFTLRQWLTARAFG	(SEQ ID NO: 178) ;
RGMEGPTLRQQLVERAQM	(SEQ ID NO: 179) ;
DVMEGTTLRQWLACRALM	(SEQ ID NO: 180) ;
RKMERATLRQWLTARANM	(SEQ ID NO: 181) ;
GTKEGPTLRQWPAARANE	(SEQ ID NO: 182) ;
CAIEGPTLRHWLAARAAT	(SEQ ID NO: 183) ;
LTMEGPTLRHWLRARAYA	(SEQ ID NO: 184) ;
MTMEGPTLRQWFAARADT	(SEQ ID NO: 185) ;
SPMEGPTLRHSAAGRPWG	(SEQ ID NO: 186) ;
VHMEDPTLRHGNAARAAE	(SEQ ID NO: 187) ;
YPMEGPTLRHWLAARARH	(SEQ ID NO: 188) ;
GKTQGPQKQWKWQVGSSLP	(SEQ ID NO: 189) ;
GEMEGPTLLHWRAARAMQ	(SEQ ID NO: 190) ;
INMEGPTLRLWLAARAAA	(SEQ ID NO: 191) ;

FRIEGPTLRNWLAARAAK	(SEQ ID NO: 192) ;
GRMEGPTLRHWLAARAHP	(SEQ ID NO: 193) ;
VLIQGHTVRNCMVARVDA	(SEQ ID NO: 194) ;
DWIEGPTLRHWLAARALY	(SEQ ID NO: 195) ;
SWTEGPTLRHWLAARARN	(SEQ ID NO: 196) ;
RELEGPTLRLWLVERARM	(SEQ ID NO: 197) ;
VSMEGPTLRNWLAARARM	(SEQ ID NO: 198) ;
TTMEGPTLRHWLATRAVD	(SEQ ID NO: 199) ;
AKLEGPTLRLWLAERAGR	(SEQ ID NO: 200) ;
ARMEGPTLRHWLAARARY	(SEQ ID NO: 201) ;
NIMDGPALRHWLPARAIQ	(SEQ ID NO: 202) ;
NMIGGPTLGHRLADPAIQ	(SEQ ID NO: 203) ;
VWMEGATLRQWLAARALI	(SEQ ID NO: 204) ;
RVMEGPTLLQRLAARARS	(SEQ ID NO: 205) ;
QPMDEPARRQWLSARAGL	(SEQ ID NO: 206) ;
AWTEGPTLRHWLAARGRS	(SEQ ID NO: 207) ;
ATMEGPTLRHWLAARAAL	(SEQ ID NO: 208) ;
GRMEGPTLRHWLAARALF	(SEQ ID NO: 209) ;
ENMQGRTLRLHWLAARDYF	(SEQ ID NO: 210) ;
KGVEGPTLRLWLAARALM	(SEQ ID NO: 211) ;
VEMEGPTLRHWLAARASV	(SEQ ID NO: 212) ;
AFIEGPTLKNWLAARAIM	(SEQ ID NO: 213) ;
TVMEGPTLRHWLAARSRS	(SEQ ID NO: 214) ;
AHMEGPTLRHWLATRAKM	(SEQ ID NO: 215) ;

KDIEGPTLRHWLAARANY	(SEQ ID NO: 216) ;
RIHDGRKLRQWLTVRDTM	(SEQ ID NO: 217) ;
KPIEGPTLKLWLAERMAA	(SEQ ID NO: 218) ;
AKDVGTRLRQWLAAGARA	(SEQ ID NO: 219) ;
QSQEGPTLRLWLAERAKW	(SEQ ID NO: 220) ;
MYTEGATLRQWLAARARI	(SEQ ID NO: 221) ;
PKMEGPTRRLADRSTS	(SEQ ID NO: 222) ;
NVMEGPTLRHWLAYRARM	(SEQ ID NO: 223) ;
TWMEGPTLRHWLAARALG	(SEQ ID NO: 224) ;
LTMEGPTLRHWLAARATR	(SEQ ID NO: 225) ;
YTMEGPTLRHWLAARALH	(SEQ ID NO: 226) ;
NEMEGATLRQWLAARAKW	(SEQ ID NO: 227) ;
FSKEGATLRQWLAARALD	(SEQ ID NO: 228) ;
SNGVCRTLRLQWLAARAE	(SEQ ID NO: 229) ;
KGMEGPTLRNWLAEARML	(SEQ ID NO: 230) ;
QDMVGPTLRHWLAARARL	(SEQ ID NO: 231) ;
YSHEGPTLRHWLAARALL	(SEQ ID NO: 232) ;
GVIEGPTLRHWLAARMKV	(SEQ ID NO: 233) ;
MHMEGPTLRHWLATRALI	(SEQ ID NO: 234) ;
CRSEGPTLRCWLAARAGY	(SEQ ID NO: 235) ;
MCIEGPTLRQWQVCRVGL	(SEQ ID NO: 236) ;
CRVEGPSQRQCLAARACW	(SEQ ID NO: 237) ;
CTMEGPTLRHWLAARACI	(SEQ ID NO: 238) ;
CQVDGPTVRHCRAARAGL	(SEQ ID NO: 239) ;

CDMAGATLRQWLACRSGT (SEQ ID NO: 240) ;
 ICTEGCTLRLWLAERSRV (SEQ ID NO: 241) ;
 CGMEGPALRQWLACRAVD (SEQ ID NO: 242) ;
 QGCSSGGPTLREWQQCVRMQHS (SEQ ID NO: 243) ;
 QGCSSGGPTLREWQQCRRAQHS (SEQ ID NO: 244) ;
 QGCSSGGPTLREWQQCVRAQHS (SEQ ID NO: 245) ;
 IEGQSWEFENDRVPAHSLERVLLLRRVPTEPSGPSICAQI
 EGPTFKQWQECINGHS (SEQ ID NO: 246) ;
 IEGPTFKQWQKCRNMHS (SEQ ID NO: 247) ;
 IEGPTFKQWQKLRRVHS (SEQ ID NO: 248) ;
 IEGEPVSDGKRRPRVHSLERVDAVHAKVGPSICAQIEGP
 TFKQWQKCKRAHS (SEQ ID NO: 249) ;
 IEGRWPPPQFPVTQQHSLERVGRPPPSVELPRPTFVCAQI
 EGPTFKQWQRCLREHS (SEQ ID NO: 250) ;
 IEGPTFKQWQRWRLLS (SEQ ID NO: 251) ;
 IEGPTFKQWQAWRKKHS (SEQ ID NO: 252) ;
 IEGPTFKQWQRWRKMHS (SEQ ID NO: 253) ;
 IEGRWPPPQFPVTEHHS LERVGRRPPNAQMPQSIFICGQ
 NEGPTFQYCQRCLREHS (SEQ ID NO: 254) ;
 IEGWWWQFYFHAKEDHS (SEQ ID NO: 255) ;
 PSICAQIEGPTFKQWQTCMRAHS (SEQ ID NO: 256) ;
 IEGYVGGPYEQTNSLERVPPTLAWKYGPRTPSICAQIEGP
 TFKQWQQCLSDHS (SEQ ID NO: 257) ;
 IEGPTFKQWQGRSKRHS (SEQ ID NO: 258) ;

IEGW PWQLYVHPEGEHS (SEQ ID NO: 259) ;

IEGWW WQLYFHAKDDHS (SEQ ID NO: 260) ;

IEGPTFKQWQKLRRSHS (SEQ ID NO: 261) ;

IEGWW WQFYFHPKEDHS (SEQ ID NO: 262) ;

IEGPTFKQWQKSRTKHS (SEQ ID NO: 263) ;

IEGWTWQFYVHPKGDHS (SEQ ID NO: 264) ;

IEGPTFKQWQAARMHHS (SEQ ID NO: 265) ;

IEGPTFKQWQACLHSHS (SEQ ID NO: 266) ;

IEGWSWQFYAHPQGDHS (SEQ ID NO: 267) ;

IEGPSFTPWFHERRSHS (SEQ ID NO: 268) ;

IEGPTFKQWQWLRRHHS (SEQ ID NO: 269) ;

IEGWW WQFYVHAKGDHS (SEQ ID NO: 270) ;

IEGPTFKQWQVWRNRHS (SEQ ID NO: 271) ;

IEGQSWLRRRLHWKEEHS (SEQ ID NO: 272) ;

IEGW PWQFYALSRESGTSPSSAARTSSYLRSQAQIEGPTF
KQWQICKDQHS (SEQ ID NO: 273) ;

IEGPTFKQWQKWRKTHS (SEQ ID NO: 274) ;

IEGPTFKQWQYWRAKHS (SEQ ID NO: 275) ;

IEGPTFKQWQVRQKTHS (SEQ ID NO: 276) ;

IEGWSWQFYFHAKGDHS (SEQ ID NO: 277) ;

IEGRTWQLYFHAKEEHS (SEQ ID NO: 278) ;

IEGWSWQFYAHPQGDHS (SEQ ID NO: 279) ;

IEGWPRQLYAHAKEDHS (SEQ ID NO: 280) ;

IEGWW WQFYAHPQGDHS (SEQ ID NO: 281) ;

IEGWSWQFYAHPQGDHS	(SEQ ID NO: 282) ;
IEGWSWQFYAHPQGDHS	(SEQ ID NO: 283) ;
IEGHGSQKPTAARALESTSSLTTRTRTTSICAQQDMVGP	
TIRQWLAARACI	(SEQ ID NO: 284) ;
IEGPTFEQWQHWRRGHS	(SEQ ID NO: 285) ;
IEGWIWRQWLAARA	(SEQ ID NO: 286) ;
IEGWIWRPWLAARA	(SEQ ID NO: 287) ;
IEGYWWYASWAARA	(SEQ ID NO: 288) ;
IEGWPWQFYAHPQGDHS	(SEQ ID NO: 289) ;
IEGWVWCQWLAARA	(SEQ ID NO: 290) ;
IEGPTLHEWLRWLRQHS	(SEQ ID NO: 291) ;
IEGWVWRPWLAARA	(SEQ ID NO: 292) ;
IEGWVWCPWLAARA	(SEQ ID NO: 293) ;
IEGEALVFWRVRGGHS	(SEQ ID NO: 294) ;
IEGWVWCPWLAARA	(SEQ ID NO: 295) ;
IEGWVWWPWLAARA	(SEQ ID NO: 296) ;
IEGWTWQFYALPRGDHS	(SEQ ID NO: 297) ;
IEGWPWQFYALSRESGTSPSSAARTSSYLRSQAQIEGPTF	
KQWQICKDQHS	(SEQ ID NO: 298) ;
IEGPTLRQRLAARA	(SEQ ID NO: 299) ;
IEGWSWQFYAHPKGDHS	(SEQ ID NO: 300) ;
IEGWVWRQWLAARA	(SEQ ID NO: 301) ;
IEGRHYQKWPARRLGHS	(SEQ ID NO: 302) ;
IEGFVGTVDWRQGRPHS	(SEQ ID NO: 303) ;

IEGQEPTLRLRLqMDRHS (SEQ ID NO: 304) ;

IAQVRMLGRFTLLVLSRARAASSTQLSFQHSICAQIEGGA
QTQWDAARA (SEQ ID NO: 305) ;

IEGEIWAGPGAARA (SEQ ID NO: 306) ;

IEGEALVFWWAARA (SEQ ID NO: 307) ;

IEGSYRERQQAARA (SEQ ID NO: 308) ;

IEGWVWRPWLAARA (SEQ ID NO: 309) ;

IEGWNPWRGAASRV (SEQ ID NO: 310) ;

IEGWTRRQWLAARA (SEQ ID NO: 311) ;

IEGWVWRPWLAARA (SEQ ID NO: 312) ;

IEGPTFKQWQAMRRHS (SEQ ID NO: 313) ;

IEGMVKLGVIRLLVL (SEQ ID NO: 314) ;

IEGPTFKQWQAWRRWHS (SEQ ID NO: 315) ;

IEVWQSHWYQAARALESTSSRLLPMRPPPSICAQIEGPT
LPQRMAARA (SEQ ID NO: 316) ;

IEGWTWQFYAHPQGDHS (SEQ ID NO: 317) ;

IEGPTFKQWQALRKRHS (SEQ ID NO: 318) ;

IEGPTFKQWQKLRLGHS (SEQ ID NO: 319) ;

IEGPTFKQWQLMGFPHS (SEQ ID NO: 320) ;

IEGWIWRQWLMQTLWHS (SEQ ID NO: 321) ;

IEGPTFKQWQAMRKNHS (SEQ ID NO: 322) ;

IEGPTFKQWQKWRLSHS (SEQ ID NO: 323) ;

IEGWQEGRQSAARA (SEQ ID NO: 324) ;

IEGPTFKQWQRWLKYHS (SEQ ID NO: 325) ;

IEGNYWFWQQVGQENTLSREWIQTLGQKYWYRPPSICA	
QIEGWSRHQHYSAMSGHS	(SEQ ID NO: 326) ;
IEGPTFKQWQLWRLQHS	(SEQ ID NO: 327) ;
IEGPTFKQWQMLRRHHS	(SEQ ID NO: 328) ;
IEGPTFKQWQRLRKNHS	(SEQ ID NO: 329) ;
IEGLLSQLWQAARA	(SEQ ID NO: 330) ;
IEGPSLPEWLHVWRHHS	(SEQ ID NO: 331) ;
IEGPTLHEWLAERRKHS	(SEQ ID NO: 332) ;
IEGPTLHEWLALLRSHS	(SEQ ID NO: 333) ;
IEGPTLHEWLAQRREHS	(SEQ ID NO: 334) ;
IEGPTLHEWLLYRRAHS	(SEQ ID NO: 335) ;
IEGPTLHEWLRQRRQHS	(SEQ ID NO: 336) ;
CSSGGPTLREWQQCSRAQ	(SEQ ID NO: 454) ;
CSSGGPTLREWQQCQRAQ	(SEQ ID NO: 455) ; 及
CSSGGPTLREWQQCGRAQ	(SEQ ID NO: 456) 。

如上所列之本發明之一些例示性化合物亦展示於表 1-6、表 8 及表 12 中，且列於本文實例中。使用單字母胺基酸縮寫，且為清楚起見，所示連接子由破折號隔開。本發明之其他例示性化合物列於本文表 10 中。

連接子

任何"連接子"基團 (L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 及 L^5) 為可選擇的。當存在時，其化學結構並不關鍵，此係由於其主要充當間隔基。因此，術語"連接子"及"間隔基"在本文中可互換使用。在一態樣中，連接子由胺基酸構成，該等胺基酸由肽

鍵連接在一起。因此，在一些實施例中，連接子由1至20個由肽鍵連接之胺基酸構成，其中該等胺基酸係選自20種天然產生之胺基酸。如熟習此項技術者充分瞭解，可使此等胺基酸中之一些糖基化。在另一實施例中，1至20個胺基酸係選自甘胺酸、丙胺酸、脯胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸及離胺酸。在另一態樣中，連接子由大部分非位阻胺基酸(諸如甘胺酸及丙胺酸)構成。因此，連接子為聚甘胺酸(尤其(Gly)₄、(Gly)₅)、聚(Gly-Ala)及聚丙胺酸。連接子之其他特定實例為：

(Gly)₃Lys(Gly)₄ (SEQ ID NO: 4)；

(Gly)₃AsnGlySer(Gly)₂ (SEQ ID NO: 5)

(當其在能使該等位點糖基化之哺乳動物細胞系統中重組產生時，此結構提供糖基化位點)；

(Gly)₃Cys(Gly)₄ (SEQ ID NO: 6)；及

GlyProAsnGly (SEQ ID NO: 7)。

為說明上述命名法，舉例而言，(Gly)₃Lys(Gly)₄意謂 Gly-Gly-Gly-Lys-Gly-Gly-Gly-Gly。亦涵蓋 Gly 及 Ala 之組合。在此所示之連接子為例示性的；在本發明之範疇內之連接子可更長且可包括其他殘基。

在另一實施例中，甘胺酸連接子(或間隔基)用於將本發明之 TPO 模擬化合物插入 Fc 環中。此等連接子(或間隔基)可對稱或不對稱。當連接子(或間隔基)用於連接串聯或多個肽序列時，該等連接子可相同或不同。此外，在肽插入其他序列中之程度下，N 末端及 C 末端之連接子可相同或

不同。

非肽連接子亦為可能。舉例而言，可使用諸如 $\text{-NH-}(\text{CH}_2)_s\text{-C(O)-}$ 之烷基連接子，其中 $s = 2-20$ 。此等烷基連接子可進一步經諸如低碳烷基(例如 C1-C6)、低碳醯基、鹵素(例如 Cl 、 Br)、 CN 、 NH_2 、苯基等之任何非位阻基團取代。一例示性非肽連接子為 PEG 連接子，其具有 100 至 5000 kD 或 100 至 500 kD 之分子量。可改變肽連接子以形成如下所述之衍生物。

衍生物

亦預期 TMP(TMP 之肽及/或媒介體部分)之"衍生物"可取代上述 TMP。該等衍生物可改良化合物之溶解性、吸收性、生物半衰期及類似特性。或者，該等部分可消除或減少化合物之任何不良副作用及類似缺陷。

該等衍生 TMP 包括化合物，其中：

1. 化合物或其某部分為環狀。舉例而言，肽部分可經修飾以含有兩個或兩個以上 Cys 殘基(例如在連接子中)，其可藉由形成雙硫鍵而環化。

2. 化合物經交聯或使能夠在分子之間交聯。舉例而言，肽部分可經修飾以含有一個 Cys 殘基且進而能與類似分子形成分子間雙硫鍵。化合物亦可經由其 C 末端交聯。

3. 一或多個肽基 $[-\text{C(O)NR-}]$ 連結(鍵結)經非肽基連結置換。例示性非肽基連結為 $-\text{CH}_2\text{-}$ 胺基甲酸酯 $[-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR-}]$ 、膦酸酯、 $-\text{CH}_2\text{-}$ 磺醯胺 $[-\text{CH}_2\text{-S(O)}_2\text{NR-}]$ 、脲 $[-\text{NHC(O)NH-}]$ 、 $-\text{CH}_2\text{-}$ 第二胺及烷基化肽 $[-\text{C(O)NR}^6\text{-}]$ ，其

中 R^6 為低碳烷基]。

4.使N末端衍生。通常，可使N末端醯化或修飾成經取代之胺。例示性N末端衍生基團包括 $-NRR^1$ (除 $-NH_2$ 以外)、 $-NRC(O)R^1$ 、 $-NRC(O)OR^1$ 、 $-NRS(O)_2R^1$ 、 $-NHC(O)NHR^1$ 、丁二醯亞胺或苄氧羰基 $-NH-(CBZ-NH-)$ ，其中 R 及 R^1 各自獨立地為氫或低碳烷基，其限制條件為 R 及 R^1 不同時為氫，且其中苯環可經1至3個選自由C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、氯基及溴基組成之群的取代基取代；丁二醯亞胺基團；苄氧羰基 $-NH-(CBZ-NH-)$ 基團；及肽，其中游離C末端經衍生為 $-C(O)R^2$ ，其中 R^2 係選自由低碳烷氧基組成之群，及 $-NR^3R^4$ ，其中 R^3 及 R^4 係獨立地選自由氫及低碳烷基組成之群。"低碳"意謂具有1至6個碳原子之基團。

5.使游離C末端衍生。通常，使C末端酯化或醯胺化。舉例而言，吾人可使用此項技術中所述之方法將 $(NH-CH_2-CH_2-NH_2)_2$ 添加至本發明之化合物的C末端。同樣地，吾人可使用此項技術中所述之方法將 $-NH_2$ 添加至本發明之化合物的C末端。例示性C末端衍生基團包括(例如) $-C(O)R^2$ ，其中 R^2 為低碳烷氧基，或 $-NR^3R^4$ ，其中 R^3 及 R^4 獨立地為氫或C1-C8烷基(較佳為C1-C4烷基)。

6.雙硫鍵經另一部分，較佳為更穩定、交聯部分(例如伸烷基)置換。參見，例如 Bhatnagar 等人(1996), J. Med. Chem. 39: 3814-9; Alberts 等人(1993) Thirteenth Am. Pep. Symp., 357-9。

7.修飾一或多個個別胺基酸殘基。如下文詳細描述，已

知各種衍生劑與所選擇之側鏈或末端殘基特定反應。

另外，可藉由使肽之所靶向之胺基酸殘基與能與所選擇之側鏈或末端殘基反應的有機衍生劑反應而將個別胺基酸之修飾引入TMP序列中。以下為例示性的。

可使離胺鹽基及胺基末端殘基與丁二酸酐或其他羧酸酐反應。此等試劑之衍生作用具有使離胺鹽基殘基之電荷逆轉之作用。用於使含 α -胺基之殘基衍生之其他合適試劑包括亞胺酯(諸如吡啶甲鹽亞胺酸甲酯)、磷酸吡哆醛、吡哆醛、氯硼氫化物、三硝基苯磺酸、O-甲基異脲、2,4-戊二酮，及與乙醛酸之轉胺酶催化反應。

精胺鹽基殘基可藉由與一或數種習知試劑反應而修飾，其中有苯甲鹽甲醛、2,3-丁二酮、1,2-環己二酮及節三酮。精胺酸殘基之衍生作用需要反應在鹼性條件下進行，此係由於胍官能基之高pKa。此外，此等試劑可與離胺酸之基團以及精胺酸胍基反應。

已廣泛研究酪胺鹽基殘基本身之特定修飾，尤其關注於藉由與芳族重氮鎘化合物或四硝基甲烷反應來將光譜標記引入酪胺鹽基殘基中。最為通常地，N-乙鹽基咪唑及四硝基甲烷可分別用於形成O-乙鹽基酪胺鹽基物質及3-硝基衍生物。

羧基側基(天冬胺鹽基或麩胺鹽基)可藉由與諸如1-環己基-3-(2-嗎啉基-(4-乙基)碳化二鹽亞胺或1-乙基-3-(4-氮鎘-4,4-二甲基戊基)碳化二鹽亞胺之碳化二鹽亞胺($R'-N=C=N-R'$)反應而選擇性修飾。此外，天冬胺鹽基及麩胺鹽基殘基

可藉由與銨離子反應而轉化為天冬醯胺醯基及麩醯胺醯基殘基。

常使麩醯胺醯基及天冬醯胺醯基殘基脫醯胺成相應麩胺醯基及天冬胺醯基殘基。或者，可在微酸性條件下使此等殘基脫醯胺。此等殘基之任一形式皆屬於本發明之範疇內。

半胱胺醯基殘基可經胺基酸殘基或其他部分置換以消除雙硫鍵鍵結或相反地穩定交聯。參見，例如 Bhatnagar 等人 (1996), J. Med. Chem. 39: 3814-9。

用雙官能劑衍生適用於使肽或其官能衍生物與水溶性支撐基質或與其他巨分子媒介體交聯。常用交聯劑包括(例如)1,1-雙(重氮乙醯基)-2-苯基乙烷；戊二醛；N-羥基丁二醯亞胺酯，例如與4-疊氮基水楊酸之酯；同型雙官能亞胺酯，包括二丁二醯亞胺酯，諸如3,3'-二硫基雙(丙酸丁二醯亞胺酯)；及雙官能順丁烯二醯亞胺，諸如雙-N-順丁烯二醯亞胺基-1,8-辛烷。諸如甲基-3-[(對疊氮基苯基)二硫基]丙酸醯亞胺酯之衍生劑得到在光存在下能形成交聯之光活化中間物。或者，諸如溴化氰活化之碳水化合物之反應性水溶性基質及美國專利第3,969,287號、第3,691,016號、第4,195,128號、第4,247,642號、第4,229,537號及第4,330,440號中所述之反應性受質可用於蛋白質固定。

其他可能修飾包括脯胺酸及離胺酸之羥基化；絲胺醯基或蘇胺醯基殘基之羥基的磷酸化；Cys中之硫原子的氧化；離胺酸、精胺酸及組胺酸側鏈之 α -胺基的甲基化

(Creighton, T.E., Proteins: Structure and Molecule Properties, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 第79-86頁(1983)); N末端胺之乙醯化; 及在一些情況下, C末端羧基之醯胺化。

該等經衍生之部分較佳改良本發明化合物之一或多種特徵, 其包括促血小板生成活性、溶解性、吸收性、生物半衰期及類似特徵。或者, 經衍生之部分產生具有未經衍生之化合物之相同或基本上相同之特徵及/或特性的化合物。或者, 該等部分可消除或減少化合物之任何不良副作用及類似缺陷。

如由肽定位及N末端定序所確定, 所提供之製劑為至少50%二聚物/肽共軛物及至多50%未反應肽及/或單聚物/肽共軛物。在其他實施例中, 所提供之製劑為至少75%二聚物/肽共軛物及至多25%未反應肽及/或單聚物/肽共軛物; 至少85%二聚物/肽共軛物及至多15%未反應肽及/或單聚物/肽共軛物; 至少90%二聚物/肽共軛物及至多10%未反應肽及/或單聚物/肽共軛物; 至少95%二聚物/肽共軛物及至多5%未反應肽及/或單聚物/肽共軛物; 及至少99%二聚物/肽共軛物及至多1%未反應肽及/或單聚物/肽共軛物。

碳水化合物(寡糖)基團可便利地與已知為蛋白質中之糖基化位點的位點連接。一般而言, O-連接之寡糖與絲胺酸(Ser)或蘇胺酸(Thr)殘基連接, 而N-連接之寡糖與天冬醯胺酸(Asn)殘基連接, 此係在其為序列Asn-X-Ser/Thr之部分時, 其中X可為除脯胺酸以外之任何胺基酸。X較佳為

除脯胺酸以外之19種天然產生之胺基酸中的一者。N-連接及O-連接之寡醣及每一類型中所見之糖殘基之結構皆不同。兩者中常見之一種類型之糖為N-乙醯基神經胺糖酸(稱為唾液酸)。唾液酸通常為N-連接與O-連接之寡醣的末端殘基，且由於其負電荷，可賦予糖基化化合物以酸性特性。該(該等)位點可併入本發明之化合物之連接子中且較佳在重組產生多肽化合物期間由細胞(例如在哺乳動物細胞中，諸如CHO、BHK、COS)糖基化。然而，該等位點可進一步由此項技術中已知之合成或半合成程序糖基化。

本發明之化合物亦可在DNA水平上改變。該化合物之任何部分之DNA序列可變成與所選擇之宿主細胞更相容之密碼子。對於在一態樣中為宿主細胞之大腸桿菌而言，最佳密碼子在此項技術中已知。密碼子可經取代以消除限制性位點或包括靜止限制性位點，其可有助於在所選擇之宿主細胞中加工DNA。媒介體、連接子及肽DNA序列可經修飾以包括上述序列變化中之任一者。

同位素及毒素共軛衍生物。另一組適用衍生物為與毒素、示蹤物或放射性同位素共軛之上述分子。該共軛尤其適用於包含與腫瘤細胞或病原體結合之肽序列的分子。該等分子可用作治療劑或用以輔助手術(例如放射免疫導向手術或RIGS)或用作診斷劑(例如放射免疫診斷或RID)。

作為治療劑，此等共軛衍生物具有許多優勢。其有利於使用毒素及放射性同位素，若在無肽序列提供之特異性結合的情況下投與該等毒素及放射性同位素，則將有毒。其

亦可藉由促進較低有效劑量之共軛搭配物來減少使用輻射及化學療法所伴隨之副作用。

適用共軛搭配物包括：

- 放射性同位素，諸如⁹⁰釔、¹³¹碘、²²⁵釷及²¹³鉍；
- 蓖麻毒素A毒素，源自微生物之毒素，諸如假單胞菌(Pseudomonas)內毒素(例如PE38、PE40)及類似毒素；
- 捕捉系統中之搭配分子(見下)；
- 生物素、抗生蛋白鏈菌素(適用作捕捉系統中之搭配分子或適用作示蹤物，尤其用於診斷用途)；及
- 細胞毒性劑(例如阿黴素)。

此等共軛衍生物之一有用適應性為在捕捉系統中使用。在該系統中，本發明之分子將包含良性捕捉分子。此捕捉分子將能夠與包含(例如)毒素或放射性同位素之個別效應分子特異性結合。媒介體共軛分子與效應分子將投予患者。在該系統中，效應分子除當與媒介體共軛捕捉分子結合以外將具有短半衰期，由此使任何毒性副作用降至最低。媒介體共軛分子將具有相對長的半衰期，但將為良性且無毒的。兩個分子之特異性結合部分可為已知特異性結合對之部分(例如生物素、抗生蛋白鏈菌素)或可由肽產生方法(諸如本文中所述之彼等方法)產生。

該等共軛衍生物可由此項技術中已知之方法來製備。在蛋白質效應分子(例如假單胞菌內毒素)之狀況下，該等分子可表現為來自相關DNA構築體之融合蛋白質。放射性同位素共軛衍生物可(例如)如對於BEXA抗體(Coulter)所述來

製備。包含細胞毒性劑或微生物毒素之衍生物可(例如)如對於BR96抗體(Bristol-Myers Squibb)所述來製備。捕捉系統中所使用之分子可(例如)如由來自NeoRx之專利、專利申請案及公開案所述來製備。用於RIGS及RID之分子可(例如)由來自NeoProbe之專利、專利申請案及公開案來製備。

本發明之化合物亦可與以下各物共價或非共價締合：媒介體分子，諸如線性聚合物(例如聚乙二醇、聚離胺酸、葡聚糖等)、分枝聚合物(參見，例如美國專利4,289,872，於1981年9月15日頒予Denkenwalter等人；5,229,490，於1993年7月20日頒予Tam；Frechet等人之WO 93/21259，於1993年10月28日公開)；脂質；膽固醇組(諸如類固醇)；或碳水化合物或寡糖。其他可能媒介體包括一或多種如美國專利第4,640,835號、第4,496,689號、第4,301,144號、第4,670,417號、第4,791,192號及第4,179,337號中所述之水溶性聚合物連接體，諸如聚氧乙二醇或聚丙二醇。此項技術中已知之其他適用聚合物包括單甲氧基-聚乙二醇、葡聚糖、纖維素或其他基於碳水化合物之聚合物、聚(N-乙基吡咯啉酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如甘油)及聚乙醇醇，以及此等聚合物之混合物。

在一態樣中，媒介體為聚乙二醇(PEG)。該PEG基團可具有任何適宜分子量，且可為線性或分枝的。PEG之平均分子量將在約2 kDa至約100 kDa、或約5 kDa至約50 kDa、

或約 5 kDa至約 10 kDa之範圍內。

PEG基團一般將經由醯化、還原烷基化、Michael加成、硫醇烷基化或其他化學選擇性共軛/接合方法經PEG部分之反應性基團(例如醛、胺基、酯、硫醇、 α -鹵乙醯基、順丁烯二醯亞胺基或肼基)與目標化合物之反應性基團(例如醛、胺基、酯、硫醇、 α -鹵乙醯基、順丁烯二醯亞胺基或肼基)而與本發明之化合物連接。

媒介體

本發明需要經由胺基酸殘基中之一者之N末端、C末端或側鏈與肽連接之至少一種媒介體(F^1 、 F^2)存在。Fc域為本文中所提供之媒介體。因此，Fc域可與肽之N末端或C末端或N末端與C末端兩者融合。亦可使用多個媒介體；例如，各個末端處為Fc，或一末端處為Fc及其他末端或側鏈處為PEG基團。

在各種實施例中，Fc組份為原生Fc或Fc變異體。以實例說明且不受限制地，Fc組份較佳為人類免疫球蛋白IgG1重鏈或其生物學活性片段、衍生物或二聚體之Fc區，參見Ellison, J.W. 等人，Nucleic Acids Res. 10:4071-4079 (1982)。原生Fc域由可藉由共價(亦即雙硫鍵)及/或非共價締合而連接成二聚體或多聚體形式之單體多肽構成。視種類(例如IgG、IgA、IgE)或亞類(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgA1、IgGA2)而定，原生Fc分子之單體次單位之間的分間雙硫鍵之數目在1至4之範圍內。原生Fc之一實例為由IgG之木瓜蛋白酶消化而得之雙硫鍵鍵結二聚體(參見

Ellison 等人(1982), *Nucleic Acids Res.* 10: 4071-9)。

在一態樣中，SEQ ID NO: 3所示之Fc序列為本文中所提供之化合物的Fc序列。亦提供化合物，其中Fc為SEQ ID NO: 3之序列的二聚體形式且每個Fc鏈與TMP串聯二聚體連接。其他Fc序列在此項技術中已知且預期用於本發明。舉例而言，Fc IgG1(GenBank 寄存編號 P01857)、Fc IgG2(GenBank 寄存編號 P01859)、Fc IgG3(GenBank 寄存編號 P01860)、Fc IgG4(GenBank 寄存編號 P01861)、Fc IgA1(GenBank 寄存編號 P01876)、Fc IgA2(GenBank 寄存編號 P01877)、Fc IgD(GenBank 寄存編號 P01880)、Fc IgM(GenBank 寄存編號 P01871)及Fc IgE(GenBank 寄存編號 P01854)為預期用於本文中之一些其他Fc序列。

Fc部分之變異體、類似物或衍生物可藉由(例如)進行殘基或序列之各種取代而建構。在一態樣中，所合併之Fc變異體包含自非人類原生Fc人源化之分子或序列。或者，Fc變異體包含缺乏一或多個影響或涉及以下各者之原生Fc位點或殘基的分子或序列：(1)雙硫鍵形成，(2)與所選擇之宿主細胞不相容，(3)在所選擇之宿主細胞中表現後N末端異質性，(4)糖基化，(5)與補體相互作用，(6)與除補救受體以外之Fc受體結合，或(7)抗體依賴細胞毒性(ADCC)，其各者皆詳細描述於美國專利申請案第20040087778號中，該申請案之揭示內容以引用的方式全部併入。

變異體(或類似物)多肽包括插入變異體，其中一或多個胺基酸殘基補充Fc胺基酸序列。插入可位於蛋白質之任一

或兩個末端，或可位於Fc胺基酸序列之內部區域內。在任一或兩個末端具有其他殘基之插入變異體可包括(例如)融合蛋白質及包括胺基酸標籤或標記之蛋白質。舉例而言，Fc分子可視情況含有N末端Met，尤其當該分子在細菌細胞(諸如大腸桿菌)中重組表現時。

在Fc缺失變異體中，移除Fc多肽中之一或多個胺基酸殘基。缺失可在Fc多肽之一或兩個末端處或以移除Fc胺基酸序列內之一或多個殘基來實現。因此，缺失變異體包括Fc多肽序列之所有片段。

在Fc取代變異體中，移除Fc多肽之一或多個胺基酸殘基且經替代性殘基置換。在一態樣中，取代性質上為保守的且此類型之保守取代在此項技術中已為熟知。或者，本發明涵蓋亦為非保守性之取代。

舉例而言，可使半胱胺酸殘基缺失或經其他胺基酸置換以防止Fc序列之一些或所有雙硫鍵交聯形成。每個半胱胺酸殘基可加以移除及/或經其他胺基酸(諸如Ala或Ser)取代。作為另一實例，亦可進行修飾以引入胺基酸取代以(1)除去Fc受體結合位點；(2)除去補體(C1q)結合位點；及/或(3)除去抗體依賴細胞介導之細胞毒性(ADCC)位點。該等位點在此項技術中已知，且任何已知之取代在如本文中所使用之Fc範疇內。舉例而言，參見Molecular Immunology，第29卷，第5號，633-639 (1992)，關於IgG1中之ADCC位點。

同樣地，一或多個酪胺酸殘基可經苯丙胺酸殘基置換。

另外，亦涵蓋其他變異胺基酸插入、缺失及/或取代且其在本發明之範疇內。保守胺基酸取代一般將為較佳。此外，變化可呈經改變之胺基酸的形式，諸如肽模擬物或D-胺基酸。

如上所述，原生Fc_s與Fc變異體為在本發明之範疇內使用之合適Fc域。可廣泛修飾原生Fc以形成Fc變異體，其限制條件為維持與補救受體之結合；參見，例如WO 97/34631及WO 96/32478。在該等Fc變異體中，吾人可移除原生Fc之一或多個位點，該或該等位點提供非本發明之融合分子所需之結構特徵或功能活性。吾人可藉由(例如)使殘基取代或缺失、將殘基插入位點中或截短含有該位點之部分來移除此等位點。所插入或經取代之殘基亦可為經改變之胺基酸，諸如肽模擬物或D-胺基酸。Fc變異體出於許多原因而可合乎需要，以下描述若干原因。例示性Fc變異體包括分子及序列，其中：

1. 移除涉及雙硫鍵形成之位點。該移除可避免與存在於用於產生本發明之分子的宿主細胞中之其他含半胱胺酸之蛋白質反應。為達成此目的，可截短N末端之含半胱胺酸片段，或可使半胱胺酸殘基缺失或經其他胺基酸(例如丙胺醯基、絲胺醯基)取代。詳言之，吾人可截短SEQ ID NO: 3之N末端20個胺基酸的片段或使SEQ ID NO: 3之7位及10位半胱胺酸殘基缺失或經取代。甚至當移除半胱胺酸殘基時，單鏈Fc域仍可形成非共價固持在一起之二聚Fc域。

2.修飾原生Fc以使其與所選擇之宿主細胞更相容。舉例而言，吾人可移除典型原生Fc之N末端附近的PA序列，其可由大腸桿菌中之消化酶(諸如脯胺酸亞胺基肽酶)識別。吾人亦可添加N末端甲硫胺酸殘基，尤其當分子在諸如大腸桿菌之細菌細胞中重組表現時。SEQ ID NO: 3之Fc域為一該種Fc變異體。

3.移除原生Fc之N末端之一部分以防止當在所選擇之宿主細胞中表現時N末端異質性。為達成此目的，吾人可使N末端之前20個胺基酸殘基，尤其1位、2位、3位、4位及5位處之彼等胺基酸殘基中之任一者缺失。

4.移除一或多個糖基化位點。通常經糖基化之殘基(例如天冬醯胺酸)可賦予細胞溶解反應。可使該等殘基缺失或經未糖基化殘基(例如丙胺酸)取代。

5.移除涉及與補體相互作用之位點，諸如C1q結合位點。舉例而言，吾人可使人類IgG1之EKK序列缺失或經取代。對於本發明之分子而言補體募集可並不有利，且因此可用該Fc變異體避免。

6.移除影響與除補救受體以外之Fc受體結合之位點。原生Fc可具有非本發明之融合分子所需之與某些白血球相互作用的位點，且因此可加以移除。

7.移除ADCC位點。ADCC位點在此項技術中已知；參見，例如 *Molec. Immunol.* 29 (5): 633-9 (1992)，關於IgG1中之ADCC位點。此等位點亦非本發明之融合分子所需，且因此可加以移除。

8. 當原生Fc源自非人類抗體時，可使該原生Fc人源化。通常，為使原生Fc人源化，吾人將以人類原生Fc中常見之殘基取代非人類原生Fc中之所選擇之殘基。抗體人源化之技術在此項技術中已為熟知。

較佳Fc變異體包括以下各者。在SEQ ID NO: 3中，15位處之白胺酸可經麩胺酸取代；99位處之麩胺酸可經丙胺酸取代；且101位及103位處之離胺酸可經丙胺酸取代。另外，一或多個酪胺酸殘基可經苯丙胺酸殘基置換。

應注意，除非防止經由形成雙硫鍵二聚之特定條件存在，否則當適當半胱胺酸殘基存在時Fc單體將自發二聚。即使移除在Fc二聚體中通常形成雙硫鍵之半胱胺酸殘基或經其他殘基置換時，單體鏈一般仍將經由非共價相互作用形成二聚體。本文中之術語"Fc"用於意謂此等形式中之任一者：原生單體、原生二聚體(雙硫鍵連接)、經修飾之二聚體(雙硫鍵及/或非共價連接)及經修飾之單體(亦即衍生物)。

亦可使Fc序列衍生，亦即具有除胺基酸殘基之插入、缺失或取代以外之修飾。在一態樣中，修飾性質上為共價的，且包括(例如)與聚合物、脂質、其他有機及無機部分化學鍵結。然而，亦涵蓋非共價修飾。可製備本發明之衍生物以增加循環半衰期，或可對其加以設計以改良多肽對所要細胞、組織或器官之靶向能力。

亦可能使用完整Fc分子之補救受體結合域作為本發明之化合物之Fc部分，諸如題為"Altered Polypeptides with

Increased Half-Life"之 WO 96/32478 中所述。本文中命名為 Fc 之該類分子之其他成員為題為 "Immunoglobulin-Like Domains with Increased Half-Lives" 之 WO 97/34631 中所述之彼等分子。本段所引用之公開 PCT 申請案兩者藉此以引用的方式併入。

如本文中所討論，Fc 融合可在本發明之 TMP 之 N 末端或 C 末端處，或在 TMP 之 N 末端與 C 末端兩者處。先前已顯示 Fc 部分與 TMP 基團之 N 末端接合之肽與其他可能性相比更具生物活性。當 Fc 在 TMP 或連接子之 N 末端融合時，該融合一般將在 Fc 鏈之 C 末端發生，且反之亦然。

替代性媒介體將為能與補救受體結合之蛋白質、多肽、肽、抗體、抗體片段或小分子(例如肽模擬化合物)。舉例而言，吾人可使用如於 1998 年 4 月 14 日頒予 Presta 等人之美國專利第 5,739,277 號中所述之多肽作為媒介體。亦可由針對與 FcRn 補救受體結合之噬菌體呈現來選擇肽。該等補救受體-結合化合物亦包括於"媒介體"之含義內且在本發明之範疇內。應針對增加半衰期(例如藉由避免由蛋白酶所識別之序列)及降低免疫原性(例如藉由偏向於非免疫原性序列，如抗體人源化中所發現)來選擇該等媒介體。

如上所述，聚合物媒介體亦可用於 F^1 及 F^2 。用於連接適用作媒介體之化學部分的各種方式目前可得，參見，例如題為 "N-Terminally Chemically Modified Protein Compositions and Methods" 之專利合作條約 (Patent Cooperation Treaty, "PCT") 國際公開案第 WO 96/11953

號，其以引用的方式全部併入本文中。此PCT公開案尤其揭示水溶性聚合物與蛋白質之N末端的選擇性連接。

水溶性聚合物

本發明涵蓋包含水溶性聚合物(WSP)之化合物。合適的、臨床上可接受之WSP不受限制地包括：PEG、聚乙二醇丙醛、乙二醇/丙二醇之共聚物、單甲氧基-聚乙二醇、羧甲基纖維素、聚縮醛、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/順丁烯二酸酐共聚物、聚(β -胺基酸)(均聚物或無規共聚物)、聚(n-乙基吡咯酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物(PPG)及其他聚伸烷基氧化物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙烯化多元醇(POG)(例如甘油)及其他聚氧乙烯化多元醇、聚氧乙烯化山梨糖醇或聚氧乙烯化葡萄糖、結腸酸(colonic acid)或其他碳水化合物聚合物、聚蔗糖(Ficoll)或葡聚糖及其混合物。實際上，提供已用於使其他蛋白質衍生之PEG之任何形式，諸如且不限於單(C1-C10)烷氧基-或芳氧基-聚乙二醇。聚乙二醇丙醛可因其於水中之穩定性而在製造方面具有優勢。

PEG基團可具有任何適宜分子量，且可為線性或分枝的。預期用於本發明之PEG的平均分子量在約2 kDa至約100 kDa、約5 kDa至約50 kDa、約5 kDa至約10 kDa之範圍內。在另一態樣中，PEG部分具有約6 kDa至約25 kDa之分子量。PEG基團一般經由醯化或還原烷基化經PEG部分之反應性基團(例如醛、胺基、硫醇或酯基)與靶肽或蛋白質

之反應性基團(例如醛、胺基或酯基)而與肽或蛋白質連接。使用本文中所述之方法，可製備聚合物/肽共軛物分子之混合物，且本文中所提供之優勢在於能選擇混合物中所包括之聚合物/肽共軛物之比例。因此，必要時，可以聚合物/蛋白質共軛物之預定比例來製備肽與所連接之不同數目之聚合物部分(亦即零個、一個或兩個)的混合物。

用於使合成肽聚乙二醇化之適用策略由經由在溶液中形成共軛連結使肽與WSP(PEG)部分(各自具有彼此相互反應之特殊官能基)組合所構成。肽可易於以習知固相合成來製備。在特定位點以適當官能基使肽"預活化"。在與PEG部分反應前，純化及充分表徵前驅體。肽與PEG之接合通常在水相中進行且可易於由逆相分析型HPLC監測。聚乙二醇化肽可易於由製備型HPLC純化且由分析型HPLC、胺基酸分析及雷射脫附質譜分析來表徵。

多醣聚合物為另一類型之WSP，其可用於蛋白質修飾。葡聚糖為包含主要由 α 1-6連結連接之葡萄糖之個別次單位的多醣聚合物。葡聚糖本身係以許多分子量範圍而得到，且易於以約1 kD至約70 kD之分子量得到。葡聚糖為合適之水溶性聚合物，其在本發明中單獨或與另一媒介體(例如Fc)組合用作媒介體。參見，例如WO 96/11953及WO 96/05309。已報導與治療性或診斷性免疫球蛋白共軛之葡聚糖之用途；參見，例如歐洲專利公開案第0 315 456號，其藉此以引用的方式併入。當根據本發明將葡聚糖用作媒介體時，約1 kD至約20 kD之葡聚糖為較佳。

分子之WSP部分可為分枝或未分枝的。對於最終產物製劑之治療性用途而言，聚合物為醫藥學上可接受的。一般而言，基於聚合物共軛物是否將用於治療之考慮，且倘若如此，則基於所要劑量、循環時間、抗蛋白水解性及其他考慮來選擇所要聚合物。在各個態樣中，各WSP之平均分子量在約2 kDa與約100 kDa之間、約5 kDa與約50 kDa之間、約12 kDa與約40 kDa之間及約20 kDa與約35 kDa之間。在又一態樣中，各聚合物之分子量係介於約6 kDa與約25 kDa之間。如本文中所使用及貫穿全文，術語"約"指示在水溶性聚合物之製劑中，一些分子將比規定分子量更大，一些將更小。一般而言，分子量愈高或分枝愈多，聚合物/蛋白質比率愈高。可使用其他尺寸，其視以下各者而定：所要治療概況，包括(例如)持續釋放之持續時間；對生物活性之影響(若有)；操作簡易性；抗原性稱度或抗原性缺乏及水溶性聚合物對治療性蛋白質之其他已知影響。

慮及對肽或蛋白質之功能或抗原域的影響，WSP應與肽或蛋白質連接。一般而言，可在用於使蛋白質與經活化之聚合物分子反應的任何合適條件下進行化學衍生。可用於使水溶性聚合物與一或多個蛋白質連接之活化基團不受限制地包括碘、順丁烯二醯亞胺、硫氫基、硫醇、三氟甲磺酸酯基、三氟乙磺酸酯基、阿吉丁(aziridine)、氧呋及5-吡啶基。若藉由還原烷基化與肽連接，則所選擇之聚合物應具有單一反應性醛以控制聚合度。

化合物產生/製造方法

本文中所述之化合物主要可在經轉化之宿主細胞中使用重組DNA技術來製成。為此，製備編碼肽之重組DNA分子。製備該等DNA分子之方法在此項技術中已為熟知。舉例而言，可使用合適之限制酶自DNA移去編碼肽之序列。或者，可使用諸如胺基磷酸酯方法之化學合成技術來合成DNA分子。又，可使用該等技術之組合。

本發明亦包括能在適當宿主中表現肽之載體。該載體包含編碼與適當表現控制序列操作性連接之肽的DNA分子。在將DNA分子插入載體之前或之後，實現此操作性連接之方法已為熟知。表現控制序列包括啟動子、活化子、強化子、操縱子、核糖體結合位點、啟動信號、終止信號、帽子信號(cap signal)、多聚腺嘌呤信號及涉及控制轉錄或轉譯之其他信號。

其上具有DNA分子之所得載體用於使適當宿主轉化。此轉化可使用此項技術中所熟知之方法來進行。

大量可用及熟知之宿主細胞中之任一者可用於實施本發明。特定宿主之選擇視由此項技術所識別之許多因素而定。此等因素包括(例如)與所選擇之表現載體的相容性、由DNA分子編碼之肽的毒性、轉化速率、肽回收簡易性、表現特徵、生物安全性及成本。須達到此等因素之平衡，條件為並非所有宿主可對表現特定DNA序列同等有效。在此等普通準則中，適用微生物宿主包括培養物中之細菌(諸如大腸桿菌類)、酵母(諸如酵母(*Saccharomyces*)類)及

其他真菌、昆蟲、植物、哺乳動物(包括人類)細胞或此項技術中已知之其他宿主。

其次，培養及純化經轉化之宿主。宿主細胞可在習知醱酵條件下培養以表現所要化合物。該等醱酵條件在此項技術中已為熟知。最後，由此項技術中所熟知之方法自培養物純化肽。

化合物亦可由合成方法製得。舉例而言，可使用固相合成技術。合適之技術在此項技術中已為熟知且包括以下文獻中所述之彼等方法：Merrifield (1973), Chem. Polypeptides, 第 335-61 頁 (Katsoyannis 及 Panayotis 編)；Merrifield (1963), J. Am. Chem. Soc. 85: 2149；Davis 等人 (1985), Biochem. Intl. 10: 394-414；Stewart 及 Young (1969), Solid Phase Peptide Synthesis；美國專利第 3,941,763 號；Finn 等人 (1976), The Proteins (第 3 版) 2: 105-253；及 Erickson 等人 (1976), The Proteins (第 3 版) 2: 257-527。固相合成為製造個別肽之較佳技術，此係由於其為製造小肽之最具成本效益之方法。

在一態樣中，化合物為肽，且其可由標準合成方法或由製備肽之任何其他方法來製備。除標準肽化學反應(適用時)以外，包含非肽部分之化合物可由標準有機化學反應來合成。

詳言之，噬菌體呈現適用於產生用於本發明之肽。已規定自隨機肽庫之親和力選擇可用於鑑別任何基因產物之任何位點的肽配位體。Dedman 等人 (1993), J. Biol. Chem.

268: 23025-30。噬菌體呈現尤其充分適於鑑別與作為細胞表面受體之所關注之該等蛋白質或具有線性抗原決定部位之任何蛋白質結合的肽。Wilson等人(1998), Can. J. Microbiol. 44: 313-29; Kay等人(1998), Drug Disc. Today 3: 370-8。該等蛋白質廣泛論述於Herz等人(1997), J. Receptor & Signal Transduction Res. 17(5): 671-776中，其藉此以引用的方式併入。預期所關注之該等蛋白質用於本發明。

涵蓋肽化合物，其中所有胺基酸具有D構型，或胺基酸中之至少一者具有D構型。亦預期該等肽化合物可為環狀。

可由熟知之有機化學技術合成含有衍生肽或含有非肽基團之化合物。

本發明之製劑之TMP可使用重組DNA技術來製備。或者，使用此項技術中已知之化學合成技術(諸如胺基磷酸酯方法)製備編碼TMP之聚核苷酸。在又一替代方法中，使用此等技術之組合。

載體

對於重組蛋白質表現而言，本發明提供編碼TMP多肽之載體，該TMP多肽可在適當宿主中表現。該載體包含在有或無Fc域修飾之情況下編碼呈單體或多聚體(一般呈串聯結構)排列之TMP的聚核苷酸，該TMP操作性連接適當表現控制序列。在將DNA分子插入載體之前或之後實現操作性連接之方法在此項技術中已為熟知。表現控制序列包括

啟動子、活化子、強化子、操縱子、核糖體結合位點、啟動信號、終止信號、帽子信號、多聚腺嘌呤信號及/或涉及控制轉錄或轉譯之其他信號。熟習此項技術者將瞭解，可利用此等控制序列之各種組合，其視(例如)TMP待表現之宿主細胞的選擇而定。使用此項技術中所熟知之方法使所得載體轉化成適當宿主。

宿主細胞

大量可用及熟知之宿主細胞中之任一者用於表現TMP多肽。宿主之選擇視許多因素而定，該等因素包括(例如)且不限於：與所選擇之表現載體的相容性、由經轉化之聚核苷酸編碼之所表現之TMP的毒性、轉化速率、所表現之TMP的回收簡易性、表現特徵、糖基化程度及類型、(必要時)生物安全性及成本。須達到此等因素之平衡，條件為並非所有宿主可對表現特定TMP序列同等有效。視所使用之宿主細胞而定，TMP表現產物可經哺乳動物或其他真核生物碳水化合物糖基化，或其可為非糖基化的。若在(例如)細菌宿主細胞中表現，則TMP表現產物亦可包括初始甲硫胺酸胺基酸殘基(-1位胺基酸殘基)。在此等普通準則中，適用宿主細胞包括於培養物中之細菌、酵母及其他真菌、昆蟲、植物、哺乳動物(包括人類)細胞或此項技術中已知之其他宿主細胞。在此項技術中所熟知之習知醱酵條件下培養宿主細胞以允許表現所要化合物且使用此項技術中亦已知之技術純化TMP表現產物。

視用於表現TMP之宿主細胞而定，碳水化合物(寡糖)基

團可便利地與已知為蛋白質中之糖基化位點的位點連接。一般而言，O-連接之寡糖與絲胺酸(Ser)或蘇胺酸(Thr)殘基連接，而N-連接之寡糖與天冬醯胺酸(Asn)殘基連接，此係在其為序列Asn-X-Ser/Thr之部分時，其中X可為除脯胺酸以外之任何胺基酸。X較佳為脯胺酸不算在內之19種天然產生之胺基酸中的一者。N-連接及O-連接之寡糖及每一類型中所見之糖殘基之結構皆不同。兩者中常見之一種類型之糖為N-乙醯基神經胺糖酸(稱為唾液酸)。唾液酸通常為N-連接與O-連接之寡糖的末端殘基，且由於其負電荷，可賦予糖基化化合物以酸性特性。該(該等)位點可併入本發明之化合物之連接子中且較佳在重組產生多肽化合物期間由細胞(例如在哺乳動物細胞中，諸如CHO、BHK、COS)糖基化。然而，該等位點可進一步由此項技術中已知之合成或半合成程序糖基化。

化合物之WSP修飾

亦涵蓋製備共軛衍生物之方法。舉例而言，腫瘤細胞顯示未在其正常對應物上發現之抗原決定部位。該等抗原決定部位包括(例如)由其快速增殖產生之不同轉譯後修飾。因此，本發明之一態樣為一方法，其包含：a)選擇至少一種與靶抗原決定部位特異性結合之隨機肽；及b)製備包含以下各物之藥理劑：(i)至少一個媒介體(Fc域為較佳)、(ii)所選擇之肽的至少一個胺基酸序列及(iii)效應分子。

在一態樣中，靶抗原決定部位為腫瘤特異性抗原決定部位或對病原性生物體具特異性之抗原決定部位。效應分子

可為上述共軛搭配物中之任一者且較佳為放射性同位素。

為在有或無Fc修飾及/或連接子之情況下獲得經修飾以包括共價連接WSP之化合物，使用本文中所述或此項技術中另外已知之任何方法。以實例說明且不受限制地，可利用還原烷基化化學修飾程序法。使用Francis等人，In: Stability of protein pharmaceuticals: *in vivo* pathways of degradation and strategies for protein stabilization (編者 Ahern., T.及Manning, M. C.) Plenum, N. Y., 1991中所述之WSP修飾之一替代方法。又一態樣為Delgado等人，"Coupling of PEG to Protein By Activation With Tresyl Chloride, Applications In Immunoaffinity Cell Preparation", In: Fisher等人，編，Separations Using Aqueous Phase Systems, Applications In Cell Biology and Biotechnology, Plenum Press, N.Y.N.Y., 1989第211-213頁中所述之方法，該方法涉及使用三氟乙磺醯氯，其在WSP部分與TMP多肽部分之間不產生連結基。然而，此替代方法在用於產生治療性產物方面可存在困難，此係由於使用三氟乙磺醯氯可產生毒性副產物。在其他態樣中，如此項技術中所熟知，經由使用羧甲基甲氧基聚乙二醇之N-羥基丁二醯亞胺酯來實現WSP之連接。

視所選擇之WSP連接方法而定，與靶肽或蛋白質分子連接之WSP分子之比例將改變，其在反應混合物中之濃度同樣如此。一般而言，最佳比率(依據反應效率，該反應效率在於無過量未反應蛋白質或聚合物)係由所選擇之WSP

之分子量確定。另外，當使用涉及非特異性連接及稍後純化所要物質之方法時，該比率可視可用反應性基團(通常為胺基)之數目而定。

還原烷基化

在一態樣中，由如本文中所提供以選擇性修飾N末端 α -胺基之還原烷基化化學修飾程序來進行在有或無Fc修飾及有或無連接子之情況下WSP與TMP的共價連接，且測試所得產物之所要生物特徵，諸如本文中所提供之生物活性檢定。

用於使WSP與蛋白質或肽連接之還原烷基化利用可用於在特定蛋白質中衍生之不同類型第一胺基(例如離胺酸對N末端)之差異反應性。在適當反應條件下，達成在N末端以含羰基聚合物使蛋白質大體上選擇性衍生。

使用還原烷基化，還原劑應在水溶液中穩定，且較佳能僅使在還原烷基化之初始過程中所形成之Schiff鹼還原。還原劑係選自且不限於：硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、二甲基胺硼酸鹽、三甲基胺硼酸鹽及吡啶硼酸鹽。

反應pH值影響聚合物與待使用之蛋白質之比率。一般而言，若反應pH值低於目標反應性基團之pKa值，則對蛋白質而言將需要較大過量之聚合物。若pH值高於目標pKa，則聚合物:蛋白質比率無需如此大(亦即，更多反應性基團可用，因此需要較少聚合物分子)。

因此，在一態樣中，在允許吾人利用離胺酸殘基之 ϵ -胺基與蛋白質之N末端殘基之 α -胺基之間的pKa差異之pH值

下進行反應。由該選擇性衍生，控制水溶性聚合物與蛋白質之連接；與聚合物之共軛主要在蛋白質之N末端進行且無其他反應性基團(諸如離胺酸側鏈胺基)之顯著修飾發生。

因此，在一態樣中，提供用於使WSP與靶TMP共價連接之方法，且該方法在無使用其他化學修飾化學法所需之進一步大規模純化的情況下提供WSP/蛋白質共軛分子之大體上同源製劑。更特定言之，若使用聚乙二醇，則所述方法得以產生缺乏可能性抗原連結基之N末端聚乙二醇化蛋白質，亦即聚乙二醇部分與蛋白質部分直接偶合而無潛在毒性副產物。

純化經WSP修飾之化合物

在一態樣中，獲得大體上均質WSP-TMP製劑之方法係藉由自TMP物質之混合物純化經修飾之TMP的主要單一物質。以實例說明，首先由離子交換層析法分離大體上均質TMP物質以獲得具有單一物質之電荷特徵的物質(儘管可存在具有相同表觀電荷之其他物質)，且接著使用尺寸排阻層析法分離所要物質。已報導其他方法且由本發明所涵蓋，包括(例如)於1990年5月3日公開之PCT WO 90/04606，其描述用於使PEG-蛋白質加合物之混合物分級之方法，該方法包含使PEG/蛋白質加合物在含PEG之水性兩相系統中分溶。

因此，本發明之一態樣為用於製備WSP-TMP共軛物之方法，其包含：(a)在還原烷基化條件下、在適合於選擇性

活化蛋白質部分之胺基末端之 α -胺基的pH值下使具有一個以上胺基之TMP與水溶性聚合物部分反應，使得該水溶性聚合物選擇性連接該 α -胺基；及(b)獲得反應產物。視情況，且尤其對於治療性產物而言，使反應產物自未反應部分分離。

生物檢定

對於評估本發明之製劑的生物活性而言，涵蓋標準檢定，諸如且不限於題為"Compositions and Methods for Stimulating Megakaryocyte Growth and Differentiation"之WO95/26746中及美國專利第6,835,809號中所述之彼等檢定，該等文獻全部併入本文中。

在一該種檢定中，以大丸劑治療或連續傳遞將本發明之製劑投予類似年齡之正常小鼠。所投與之化合物包括於醫藥組合物中之任何製劑，無論有或無適當對照物。

在指定時刻對小鼠採血，一般為每週最少採血次數。在設定結束時刻，量測血液參數，例如白血球、紅血球、血容比、血色素、血小板、嗜中性白血球。

醫藥組合物

本發明亦提供使用本發明之醫藥組合物之方法。該等醫藥組合物可用於注射或經口、經肺、經鼻、經皮或其他投藥形式之投藥。一般而言，本發明涵蓋醫藥組合物，其包含有效量之本發明之化合物以及醫藥學上可接受之稀釋劑、防腐劑、增溶劑、乳化劑、佐劑及/或載劑。該等組合物包括各種緩衝液含量(例如Tris-HCl、乙酸鹽、磷酸

鹽)、pH值及離子強度之稀釋劑；添加劑，諸如清潔劑及增溶劑(例如 Tween 80、聚山梨醇酯 80)、抗氧化劑(例如抗壞血酸、偏亞硫酸氫鈉)、防腐劑(例如地莫醇(Thimersol)、苳醇)及膨化物質(例如乳糖、甘露糖醇)；將物質併入聚合化合物(諸如聚乳酸、聚乙醇酸等)之微粒製劑中或併入脂質體中。亦可使用玻璃醛酸，且其可具有促進循環持續期之作用。該等組合物可影響本發明蛋白質及衍生物之物理狀態、穩定性、活體內釋放速率及活體內清除速率。參見，例如 Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版(1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042)第1435-1712頁，其以引用的方式併入本文中。組合物可製成液體形式，或可製成諸如凍乾形式之乾粉。亦涵蓋可植入之持續釋放調配物，如經皮調配物。

口服劑型

預期本文中使用的口服固體劑型，其一般描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences (1990)，第18版，Mack Publishing Co. Easton PA 18042之第89章中，該文獻以引用的方式併入本文中。固體劑型包括錠劑、膠囊、丸劑、口含錠或口含劑、扁膠劑或小球。又，脂質體或類蛋白封裝可用於調配本發明組合物(例如美國專利第4,925,673號中所報導之類蛋白微球體)。可使用脂質體封裝且脂質體可用各種聚合物衍生(例如美國專利第5,013,556號)。治療用之可能固體劑型的描述在由 G. S. Banker 及 C. T. Rhodes 所編之 Marshall, K., Modern

Pharmaceutics (1979)之第10章中給出，該文獻以引用的方式併入本文中。一般而言，調配物將包括本發明化合物及得以保護胃環境及生物學活性物質在腸中釋放之惰性成份。

必要時，化合物可經化學修飾以使口服傳遞有效。一般而言，所涵蓋之化學修飾為使至少一個部分與化合物分子本身之連接，其中該部分允許(a)抑制蛋白質水解；及(b)自胃或腸吸收至血流中。亦需要增加化合物之總穩定性且增加在體內之循環時間。在本發明中適用作共價連接媒介體之部分亦可用於達成此目的。該等部分之實例包括：PEG、乙二醇與丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮及聚脯氨酸。參見，例如 Abuchowski 及 Davis, Soluble Polymer-Enzyme Adducts, Enzymes as Drugs (1981), Hocenberg 及 Roberts, 編, Wiley-Interscience, New York, NY, 第 367-83 頁；Newmark, 等人(1982), J. Appl. Biochem. 4:185-9。可使用之其他聚合物為聚-1,3-二氧戊環及聚-1,3,6-三噁烷。在一態樣中，如上所述，提供PEG部分用於醫藥用途。

對於口服傳遞劑型而言，亦可能使用諸如N-(8-[2-羥苄醯基]胺基)辛酸鈉(SNAC)之經修飾之脂族胺基酸的鹽作為增強本發明之治療性化合物吸收之載劑。使用SNAC之肝素調配物之臨床功效已在由Emisphere Technologies所進行之階段II試驗中證明。參見美國專利第5,792,451號，"Oral drug delivery composition and methods"。

本發明之化合物可以呈粒度為約1 mm之顆粒或小球形式之精細多微粒而包括於調配物中。用於膠囊投藥之物質之調配物亦可呈散劑、輕微壓縮之栓塞或甚至呈錠劑形式。該治療劑可藉由壓縮製備。

著色劑及調味劑均可包括。舉例而言，可調配蛋白質(或衍生物)(諸如藉由脂質體或微球體封裝)且接著使其進一步含於可食用產品(諸如含有著色劑及調味劑之冷凍飲料)中。

吾人可用惰性物質稀釋或增加本發明化合物之體積。此等稀釋劑可包括碳水化合物，尤其甘露糖醇、 α -乳糖、無水乳糖、纖維素、蔗糖、改質葡聚糖及澱粉。某些無機鹽亦可用作填充劑，其包括三磷酸鈣、碳酸鎂及氯化鈉。一些市售稀釋劑為Fast-Flo、Emdex、STA-Rx 1500、Emcompress及Avicell。

崩解劑可包括於呈固體劑型之治療劑調配物中。用作崩解劑之物質包括(但不限於)澱粉，其包括基於澱粉之市售崩解劑(Explotab)。羥基乙酸澱粉鈉、Amberlite、羧甲基纖維素鈉、超支鏈澱粉(ultramylopectin)、海藻酸鈉、明膠、桔皮、酸性羧甲基纖維素、天然海綿及膨潤土皆可使用。另一形式之崩解劑為不可溶性陽離子交換樹脂。粉末狀膠可用作崩解劑及黏合劑且此等粉末狀膠可包括諸如瓊脂、刺梧桐樹膠或黃耆膠之粉末狀膠。褐藻酸及其鈉鹽亦適用作崩解劑。

黏合劑可用於將治療劑固持在一起以形成硬錠劑且包括

來自天然產物之物質，諸如阿拉伯膠、黃耆膠、澱粉及明膠。其他黏合劑包括甲基纖維素(MC)、乙基纖維素(EC)及羧甲基纖維素(CMC)。聚乙烯吡咯啉酮(PVP)及羥丙基甲基纖維素(HPMC)均可用於醇類溶液以使治療劑成顆粒。

抗摩擦劑可包括於治療劑調配物中以防止在調配過程中黏附。潤滑劑可用作治療劑與模壁之間的層，且此等潤滑劑可包括(但不限於)硬脂酸(包括其鎂鹽及鈣鹽)、聚四氟乙烯(PTFE)、液體石蠟、植物油及蠟。亦可使用可溶性潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、各種分子量之聚乙二醇、Carbowax 4000及6000。

可添加可在調配期間改良藥物流動特性且用以在壓縮期間幫助重排之助流劑。助流劑可包括澱粉、滑石粉、熱解二氧化矽及水合矽鋁酸鹽。

為幫助本發明之化合物溶解於水性環境中，可添加界面活性劑作為濕潤劑。界面活性劑可包括陰離子清潔劑，諸如月桂基硫酸鈉、磺基丁二酸鈉二辛酯及磺酸鈉二辛酯。可使用陽離子清潔劑且其可包括氯化苯甲烴銨或苜索氣銨。可包括於調配物中作為界面活性劑之可能非離子清潔劑的清單為聚桂醇400，硬脂酸聚烴氧40酯，聚氧乙烯氫化蓖麻油10、50及60，單硬脂酸甘油酯，聚山梨醇酯40、60、65及80，脂肪酸蔗糖酯，甲基纖維素及羧甲基纖維素。此等界面活性劑可單獨或以不同比率之混合物存在於蛋白質或衍生物之調配物中。

添加劑亦可包括於調配物中以增強化合物之吸收。可能

具有此特性之添加劑為(例如)脂肪酸：油酸、亞麻油酸及次亞麻油酸。

可能需要控釋調配物。可將本發明之化合物併入允許藉由擴散或浸出機制釋放之惰性基質(例如膠)中。亦可將緩慢變性之基質(例如海藻酸鹽、多醣)併入調配物中。本發明之化合物之另一控釋形式係根據基於Oros治療系統(Alza Corp.)之方法，亦即將藥物封閉於由於滲透作用而允許經單一小開口使水進入且將藥物推出之半透膜中。一些腸溶衣亦具有延遲釋放效應。

其他塗層可用於調配物。此等塗層包括可應用於塗覆盤之多種糖。治療劑亦可以薄膜塗覆之錠劑給出，且用於此情況之物質分為2組。第一組為非腸性物質且包括甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥基-乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基-甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、普維酮(providone)及聚乙二醇。第二組由腸性物質組成，其通常為鄰苯二甲酸之酯。

物質之混合物可用於提供最佳薄膜塗層。薄膜塗覆可在盤塗覆機或流化床中或藉由壓縮塗覆來進行。

肺部傳遞形式

本文亦涵蓋本發明蛋白質(或其衍生物)之肺部傳遞。蛋白質(或衍生物)於吸入時傳遞至哺乳動物之肺且橫穿肺上皮內襯至血流。其之其他報導包括 Adjai 等人, Pharma. Res. (1990) 7: 565-9 ; Adjai 等人 (1990), Internatl. J. Pharmaceutics 63: 135-44(醋酸亮丙瑞林 (leuprolide

acetate)) ; Braquet 等人 (1989), J. Cardiovasc. Pharmacol. 13 (增刊 5): s.143-146(內皮素-1) ; Hubbard 等人 (1989), Annals Int. Med. 3: 206-12(α 1-抗胰蛋白酶) ; Smith 等人 (1989), J. Clin. Invest. 84: 1145-6(α 1-蛋白酶) ; Oswein 等人 (March 1990), "Aerosolization of Proteins", Proc. Symp. Resp. Drug Delivery II, Keystone, Colorado(重組人類生長激素) ; Debs 等人 (1988), J. Immunol. 140: 3482-8(干擾素- γ 及腫瘤壞死因子 α) ; 及 Platz 等人, 美國專利第 5,284,656 號(顆粒球群落刺激因子)。

預期用於實施本發明的為經設計用於肺部傳遞治療性產物之大範圍機械裝置, 其包括(但不限於): 噴霧器、定劑量吸入器及散劑吸入器, 其所有皆為熟習此項技術者所熟悉。適合於實施本發明之市售裝置之一些特定實例為 Ultravent 噴霧器, 由 Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Missouri 製造; Acorn II 噴霧器, 由 Marquest Medical Products, Englewood, Colorado 製造; Ventolin 定劑量吸入器, 由 Glaxo Inc., Research Triangle Park, North Carolina 製造; 及 Spinhaler 散劑吸入器, 由 Fisons Corp., Bedford, Massachusetts 製造。

所有該等裝置需要使用適合於分配本發明化合物之調配物。通常, 每種調配物對所使用之裝置類型具特異性且除適用於治療之稀釋劑、佐劑及/或載劑以外可涉及使用適當推進劑物質。

本發明化合物最有利地應製備成具有小於 10 μ m(或微

米)、最佳0.5至5 μm 之平均粒度的微粒形式以最有效地傳遞至遠端肺。

醫藥學上可接受之載劑包括碳水化合物，諸如海藻糖、甘露糖醇、木糖醇、蔗糖、乳糖及山梨糖醇。用於調配物之其他成份可包括DPPC、DOPE、DSPC及DOPC。可使用天然或合成界面活性劑。可使用PEG(甚至除其用於使蛋白質或類似物衍生以外)。可使用諸如環糊精之葡聚糖。可使用膽汁鹽及其他相關增強劑。可使用纖維素及纖維素衍生物。可使用胺基酸，諸如在緩衝調配物中使用。

又，涵蓋使用脂質體、微囊或微球體、包含錯合物或其他類型之載劑。

適合以噴霧器(噴射或超音波)方式使用之調配物將通常包含以每毫升溶液約0.1至25 mg生物學活性蛋白質之濃度溶解於水中之本發明化合物。調配物亦可包括緩衝液及單糖(例如，用於穩定蛋白質及調節滲透壓)。噴霧器調配物亦可含有界面活性劑以減少或防止由形成氣溶膠時溶液霧化所引起之表面誘導蛋白質凝集。

以定劑量吸入裝置之方式使用之調配物一般將包含藉助於界面活性劑而懸浮於推進劑中之含有本發明化合物的細粉狀散劑。該推進劑可為用於此目的之任何習知物質，諸如氯氟碳化物、氫氯氟碳化物、氫氟碳化物或烴，包括三氯氟甲烷、二氯二氟甲烷、二氯四氟乙烷及1,1,1,2-四氟乙烷或其組合。合適之界面活性劑包括山梨糖醇三油酸酯及大豆卵磷脂。油酸亦可適用作界面活性劑。

由散劑吸入裝置分配之調配物將包含含有本發明化合物之細粉狀乾粉且亦可包括促進散劑自該裝置分散之量(例如調配物之50至90重量%)之膨化劑，諸如乳糖、山梨糖醇、蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或木糖醇。

鼻傳遞形式

亦涵蓋本發明化合物之鼻傳遞。鼻傳遞使得在向鼻子投與治療性產物後蛋白質直接經過血流而無需使產物沈積於肺部。用於鼻傳遞之調配物包括具有葡聚糖或環糊精之彼等調配物。亦涵蓋經由跨越其他黏膜輸送之傳遞。

頰傳遞形式

亦涵蓋本發明化合物之頰傳遞。頰傳遞調配物在此項技術中已知與肽一起使用。

劑量

涉及用於治療上述病狀之方法的給藥方案將由主治醫師考慮改變藥物作用之各種因素來確定，該等因素例如患者之年齡、病狀、體重、性別及飲食；任何感染之嚴重性；投藥時間及其他臨床因素。一般而言，日方案應在每公斤體重0.1-1000微克之本發明化合物、較佳每公斤0.1-150微克之範圍內。

本文提供包含本發明之製劑的醫藥組合物。該等醫藥組合物可用於注射或經口、經鼻、經皮或其他投藥形式之投藥，包括(例如)經靜脈內、皮內、肌肉內、乳房內、腹膜內、鞘內、眼內、眼球後、肺內(例如氣溶膠化藥物)或皮下注射(包括用於長期釋放之積存投藥)；經舌下、肛門、

陰道或由手術植入(例如埋入脾被膜、腦下或角膜中)。治療可由經一定時段之單一劑量或複數次劑量組成。一般而言，本發明涵蓋醫藥組合物，其包含有效量之本發明之化合物以及醫藥學上可接受之稀釋劑、防腐劑、增溶劑、乳化劑、佐劑及/或載劑。該等組合物包括各種緩衝液含量(例如 Tris-HCl、乙酸鹽、磷酸鹽)、pH值及離子強度之稀釋劑；添加劑，諸如清潔劑及增溶劑(例如 Tween 80、聚山梨醇酯 80)、抗氧化劑(例如抗壞血酸、偏亞硫酸氫鈉)、防腐劑(例如地莫醇、苜醇)及膨化物質(例如乳糖、甘露糖醇)；將物質併入聚合化合物(諸如聚乳酸、聚乙醇酸等)之微粒製劑中或併入脂質體中。亦可使用玻糖醛酸，且其可具有促進循環持續期之作用。醫藥組合物可視情況包括充當醫藥媒劑、賦形劑或介質之其他醫藥學上可接受之液體、半固體或固體稀釋劑，其包括(但不限於)：聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、硬脂酸鎂、羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯、澱粉、蔗糖、右旋糖、阿拉伯膠、磷酸鈣、礦物油、可可脂及可可油。該等組合物可影響本發明蛋白質及衍生物之物理狀態、穩定性、活體內釋放速率及活體內清除速率。參見，例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版(1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042)第1435-1712頁，其以引用的方式併入本文中。組合物可製成液體形式，或可製成諸如凍乾形式之乾粉。亦涵蓋可植入之持續釋放調配物，如經皮調配物。

亦可單獨或以與其他細胞激素、可溶性 c-Mpl 受體、造

血因子、介白素、生長因子或抗體組合使用本發明之治療方法、組合物及化合物以治療特徵為其他症狀以及血小板缺乏之疾病病況。預期本發明之製劑將證實適用於與一般造血刺激劑(諸如IL-3或GM-CSF)組合以治療一些形式之血小板減少症。其他巨核細胞刺激因子(亦即meg-CSF、幹細胞因子(SCF)、白血病抑制因子(LIF)、抑瘤素M(OSM))或具有巨核細胞刺激活性之其他分子亦可與Mpl配位體一起使用。

用於該共同投藥之其他例示性細胞激素或造血因子包括IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-11、群落刺激因子-1(CSF-1)、M-CSF、SCF、GM-CSF、顆粒球群落刺激因子(G-CSF)、EPO、干擾素- α (IFN- α)、複合干擾素、IFN- β 、IFN- γ 、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、血小板生成素(TPO)、血管生成素(例如Ang-1、Ang-2、Ang-4、Ang-Y)、人類血管生成素樣多肽、血管內皮生長因子(VEGF)、血管生長素、骨形態發生蛋白-1、骨形態發生蛋白-2、骨形態發生蛋白-3、骨形態發生蛋白-4、骨形態發生蛋白-5、骨形態發生蛋白-6、骨形態發生蛋白-7、骨形態發生蛋白-8、骨形態發生蛋白-9、骨形態發生蛋白-10、骨形態發生蛋白-11、骨形態發生蛋白-12、骨形態發生蛋白-13、骨形態發生蛋白-14、骨形態發生蛋白-15、骨形態發生蛋白受體IA、骨形態發生蛋白受體IB、腦源性神經營養因子、睫狀神經營養因子、睫狀神經營養因子受體、細

胞激素誘導之嗜中性白血球趨化因子1、細胞激素誘導之嗜中性白血球、趨化因子2 α 、細胞激素誘導之嗜中性白血球趨化因子2 β 、 β 內皮細胞生長因子、內皮素1、表皮生長因子、源自上皮之嗜中性白血球引誘劑、纖維母細胞生長因子4、纖維母細胞生長因子5、纖維母細胞生長因子6、纖維母細胞生長因子7、纖維母細胞生長因子8、纖維母細胞生長因子8b、纖維母細胞生長因子8c、纖維母細胞生長因子9、纖維母細胞生長因子10、酸性纖維母細胞生長因子、鹼性纖維母細胞生長因子、源自膠質細胞株之神經營養因子受體 α 1、源自膠質細胞株之神經營養因子受體 α 2、生長相關蛋白、生長相關蛋白 α 、生長相關蛋白 β 、生長相關蛋白 γ 、肝素結合表皮生長因子、肝細胞生長因子、肝細胞生長因子受體、胰島素樣生長因子I、胰島素樣生長因子受體、胰島素樣生長因子II、胰島素樣生長因子結合蛋白、角質細胞生長因子、白血病抑制因子、白血病抑制因子受體 α 、神經生長因子、神經生長因子受體、神經營養素-3、神經營養素-4、胎盤生長因子、胎盤生長因子2、源自血小板之內皮生長因子、源自血小板之生長因子、源自血小板之生長因子A鏈、源自血小板之生長因子AA、源自血小板之生長因子AB、源自血小板之生長因子B鏈、源自血小板之生長因子BB、源自血小板之生長因子受體 α 、源自血小板之生長因子受體 β 、前B細胞生長刺激因子、幹細胞因子受體、TNF(包括TNF0、TNF1、TNF2)、轉化生長因子 α 、轉化生長因子 β 、轉化生長因子 β 1、轉化生長因

子 $\beta 1.2$ 、轉化生長因子 $\beta 2$ 、轉化生長因子 $\beta 3$ 、轉化生長因子 $\beta 5$ 、潛伏型轉化生長因子 $\beta 1$ 、轉化生長因子 β 結合蛋白I、轉化生長因子 β 結合蛋白II、轉化生長因子 β 結合蛋白III、腫瘤壞死因子受體I型、腫瘤壞死因子受體II型、尿激酶型血纖維蛋白溶酶原活化因子受體、血管內皮生長因子及嵌合蛋白，及其生物學或免疫學活性片段。

可進一步適用的為同時或依序投與有效量之可溶性哺乳動物c-Mpl，其似乎具有一旦巨核細胞已達到成熟形式即使該等巨核細胞分裂成血小板之作用。因此，預期投與本發明之製劑(以增加成熟巨核細胞之數目)、接著投與可溶性c-Mpl(以使配位體失活且使成熟巨核細胞產生血小板)為刺激血小板生成之尤其有效之方式。應調整上述劑量以補償治療性組合物中之該等其他組份。所治療之患者之進程可由習知方法來監測。

治療用途

對於本文中之化合物而言，吾人可利用如題為"Compositions and Methods for Stimulating Megakaryocyte Growth and Differentiation"之WO95/26746中所述之彼等檢定的該等標準檢定。活體內檢定亦呈現於下文實例中。

待治療之病狀一般為涉及現有巨核細胞/血小板缺乏或所預期之巨核細胞/血小板缺乏(例如由於計劃內手術或血小板捐獻)之彼等病狀。該等病狀通常將為活體內活性血小板生成素缺乏(暫時性或持久性)之結果。血小板缺乏之通用術語為血小板減少症，且本發明之方法及組合物一般

可用於治療有其需要之患者的血小板減少症。

血小板減少症(血小板缺乏)可出於各種原因而存在，包括化學療法及使用多種藥物之其他療、輻射療法、手術、意外失血及其他特定疾病病狀。涉及血小板減少症且可根據本發明治療之例示性特定疾病病狀為：再生障礙性貧血；特發性或免疫性血小板減少症(ITP)，包括與乳癌相關之特發性血小板減少性紫癍；HIV相關之ITP及HIV相關之血栓性血小板減少性紫癍；導致血小板減少症之轉移性腫瘤；全身性紅斑性狼瘡症，包括新生兒狼瘡症候群；脾增大；范康尼氏症候群(Fanconi's syndrome)；維生素B12缺乏；葉酸缺乏；May-Hegglin異常；Wiskott-Aldrich症候群；慢性肝病；與血小板減少症相關之骨髓發育不良症候群；陣發性睡眠性血紅蛋白尿症；C7E3 Fab(阿昔單抗(Abciximab))治療後急性深度血小板減少症；同種免疫性血小板減少症，包括母系同種免疫性血小板減少症；與抗磷脂抗體及栓塞相關之血小板減少症；自體免疫性血小板減少症；藥物誘發之免疫性血小板減少症，包括卡鉑(carboplatin)誘發之血小板減少症、肝素誘發之血小板減少症；胎兒血小板減少症；妊娠性血小板減少症；休斯症候群(Hughes' syndrome)；狼瘡樣血小板減少症；意外及/或大量失血；脊髓增生病；患有惡性疾病之患者之血小板減少症；血栓性血小板減少性紫癍，包括表現為癌症患者之血栓性血小板減少性紫癍/溶血性尿毒癍候群之血栓性微血管病變；自體免疫性溶血性貧血；隱發性空腸憩室穿

孔；純紅細胞再生障礙；自體免疫性血小板減少症；流行性腎病；利福平(rifampicin)相關之急性腎衰竭；Paris-Trousseau血小板減少症；新生兒同種免疫性血小板減少症；陣發性睡眠性血紅蛋白尿症；胃癌之血液學變化；兒童溶血性尿毒癥候群；與包括A型肝炎病毒之病毒感染及CMV相關之血小板減少症相關之血液學表現。除A型病毒性肝炎(HAV)以外，涉及血小板減少症且可根據本發明治療之其他肝病或病狀包括(但不限於)：酒精性肝炎、自體免疫性肝炎、藥物誘發之肝炎、流行性肝炎、傳染性肝炎、長潛伏期肝炎、非傳染性肝炎、血清肝炎、短潛伏期肝炎、中毒性肝炎、輸血性肝炎、B型病毒性肝炎(HBV)、C型病毒性肝炎(HCV)、D型病毒性肝炎(HDV)、 δ 型肝炎、E型病毒性肝炎(HEV)、F型病毒性肝炎(HFV)、G型病毒性肝炎(HGV)、肝病、肝臟發炎、肝衰竭及其他肝病。又，對AIDS之某些治療導致血小板減少症(例如AZT)。某些傷口癒合病症亦可得益於血小板數增加。

關於所預期之血小板缺乏，例如，由於未來手術，可在需要血小板之前的數天至數小時投與本發明之化合物。關於緊急情況，例如意外及大量失血，可與血液或經純化之血小板一起投與本發明之化合物。

本發明之化合物亦可適用於刺激除巨核細胞以外之某些細胞類型，條件為發現該等細胞表現Mpl受體。與表現Mpl受體之該等細胞相關之病狀亦在本發明之範疇內，該Mpl受體對Mpl配位體刺激起反應。

另外，本發明之化合物可用於需要生成血小板或血小板前驅細胞或需要刺激c-Mpl受體之任何情況。因此，舉例而言，本發明之化合物可用於治療對血小板、巨核細胞及類似物存在需要之哺乳動物之任何病狀。該等病狀詳細描述於以下例示性來源中：WO95/26746；WO95/21919；WO95/18858；WO95/21920，且其皆併入本文中。

本發明之化合物亦可適用於維持血小板及/或巨核細胞及相關細胞之成活力或儲存壽命。因此，可適用的為含有該等細胞之組合物中包括有效量之一或多種該等化合物。

亦可單獨或以與其他細胞激素、可溶性Mpl受體、造血因子、介白素、生長因子或抗體組合使用本發明之治療方法、組合物及化合物以治療特徵為其他症狀以及血小板缺乏之疾病病況。預期本發明化合物將證實適用於與一般造血刺激劑(諸如IL-3或GM-CSF)組合以治療一些形式之血小板減少症。其他巨核細胞刺激因子(亦即meg-CSF、幹細胞因子(SCF)、白血病抑制因子(LIF)、抑瘤素M(OSM))或具有巨核細胞刺激活性之其他分子亦可與Mpl配位體一起使用。用於該共同投藥之其他例示性細胞激素或造血因子包括IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-11、群落刺激因子-1(CSF-1)、SCF、GM-CSF、顆粒球群落刺激因子(G-CSF)、EPO、干擾素- α (IFN- α)、複合干擾素、IFN- β 或IFN- γ 。可進一步適用的為同時或依序投與有效量之可溶性哺乳動物Mpl受體，其似乎具有一旦巨核細胞已達到成熟形式即使該等巨核細胞分裂成血小板之作用。因

此，預期投與本發明化合物(以增加成熟巨核細胞之數目)、接著投與可溶性Mpl受體(以使配位體失活且使成熟巨核細胞產生血小板)為刺激血小板生成之尤其有效之方式。應調整上述劑量以補償治療性組合物中之該等其他組份。所治療之患者之進程可由習知方法來監測。

在將本發明化合物添加至血小板及/或巨核細胞及相關細胞之組合物中的狀況下，所包括之量一般係將以此項技術中已知之技術及檢定以實驗方法確定。量之例示性範圍為每 10^6 個細胞0.1 μg -1 mg本發明化合物。

除治療用途以外，本發明之化合物可適用於診斷疾病，該等疾病之特徵為其所關注之相關蛋白質的功能不良。在一實施例中，在生物樣本中偵測能夠活化之所關注之蛋白質(例如受體)的方法包含以下步驟：(a)使該樣本與本發明之化合物接觸；及(b)由該化合物偵測所關注之蛋白質的活化。生物樣本包括組織試樣、完整細胞或其提取物。本發明之化合物可用作診斷套組之部分以偵測生物樣本中其所關注之相關蛋白質的存在。該等套組使用具有允許偵測之附著標記的本發明之化合物。該等化合物適用於鑑別正常或異常之所關注之蛋白質。

當然，本發明之教示對特定問題或情況的應用將在一般熟習此項技術者依據本文所含之教示的能力範圍內。本發明之產物及其分離、使用及製造之代表性方法的實例呈現如下。

實例

I. 以下陳述製造本文中所揭示之第一組之一些化合物的例示性方法。

A. 物質與方法

肽合成中所使用之所有胺基酸衍生物(所有L構型)及樹脂皆可購自Novabiochem。肽合成試劑(DCC、HOBt等)可以溶液形式購自Applied Biosystems, Inc。兩種PEG衍生物係來自Shearwater Polymers, Inc。所有溶劑(二氯甲烷、N-甲基吡咯啉酮、甲醇、乙腈)係來自EM Sciences。分析型HPLC係在具有Vydac管柱(0.46 cm×25 cm, C18逆相, 5 mm)之Beckman系統上、以1 ml/min之流動速率及以220 nm及280 nm處之雙重UV偵測來進行。線性梯度用於具有以下兩個移動相之所有HPLC操作：緩衝液A-H₂O(0.1% TFA)及緩衝液B-乙腈(0.1% TFA)。本文中所涉及之TPO模擬物在表1-6、表8、表10及表12中提供，且其中一些進一步在圖2至圖4中說明。

肽合成

使用此項技術中已知之多種方法(包括沿用已久之逐步固相合成法)來製備肽。以Fmoc化學之固相合成係使用ABI肽合成器來進行。通常，肽合成以0.1 mmol規格之預負載型王氏樹脂(Wang resin)起始。以標準哌啶方案進行Fmoc脫保護。使用DCC/HOBt實現偶合。側鏈保護基為：Glu(O-t-Bu)、Thr(t-Bu)、Arg(Pbf)、Gln(Trt)、Trp(t-Boc)及Cys(Trt)。對於聚乙二醇化之第一肽前驅體而言，Dde用於連接子上之Lys的側鏈保護且Boc-Ile-OH用於最後偶

合。藉由使用無水肼(於NMP中之2%，3×2 min)移除Dde，接著由DCC作用進行與溴乙酸酐之偶合。對於肽18而言，由三苯甲基保護連接子中之半胱胺酸側鏈。在室溫下使用含有2.5% H₂O、5%酚、2.5%三異丙基矽烷及2.5%硫代苯甲醚之三氟乙酸(TFA)實現所有肽基樹脂之最終脫保護及裂解，歷時4小時。移除TFA後，以冷無水乙醚使經分解之肽沈澱。藉由使用於H₂O(pH 7.5)中之15% DMSO直接在粗物質上進行環狀肽之雙硫鍵形成。由製備型逆相HPLC純化所有粗肽且由ESI-MS及胺基酸分析來確認結構。

亦由噬菌體庫產生法來製備肽。庫產生法及噬菌體淘選法之細節先前已描述(參見PCT/US02/32657及US/2003/0176352)。亦使用每100 μL抗生蛋白鏈菌素Dynabead(Dynal, Lake Success, NY)10-0.01 μg範圍內之經結合生物素之MPL來進行噬菌體淘選法。在噬菌體與珠粒結合後，將其洗滌20-50次，接著將其溶離。如先前所述(PCT/US02/32657及US/2003/0176352)，進行對於類TPO活性之噬菌體ELISA及定序分析。

或者，亦可藉由使用t-Boc化學來製備本申請案中所述之所有肽。在此狀況下，起始樹脂將為傳統Merrifield或Pam樹脂，且側鏈保護基將為：Glu(OBzl)、Thr(Bzl)、Arg(Tos)、Trp(CHO)、Cys(p-MeBzl)。氟化氫(HF)將用於肽基樹脂之最終裂解。

亦可由重組DNA技術來製備本文中所述之具有包含天然胺基酸之連接子的所有肽及串聯二聚肽。

聚乙二醇化

開發用於使合成肽聚乙二醇化之新穎、彙集策略，其由經由在溶液中形成共軛連結使肽與PEG部分(各自具有彼此相互反應之特殊官能基)組合所組成。前驅肽可易於以如上所述之習知固相合成來製備。如下所述，在特定位點以適當官能基使此等肽"預活化"。在與PEG部分反應前，純化及充分表徵前驅體。肽與PEG之接合通常在水相中進行且可易於由逆相分析型HPLC監測。聚乙二醇化肽可易於由製備型HPLC純化且由分析型HPLC、胺基酸分析及雷射脫附質譜分析來表徵。

生物活性檢定

TPO活體外生物檢定為利用已經人類mpl受體轉染之鼠類32D細胞之IL-3依賴性純系的促有絲分裂檢定。此檢定更詳細地描述於WO 95/26746中。將細胞維持於含有10%胎純系II及1 ng/ml mIL-3之MEM培養基中。在添加樣本前，藉由用缺乏mIL-3之生長培養基沖洗兩次來製備細胞。製備擴展之十二點TPO標準曲線，範圍為3333至39 pg/ml。對於每個樣本而言製備四個稀釋液，據估計屬於標準曲線之線性部分(1000至125 pg/ml)，且進行三重複。將體積為100 µl之樣本或標樣之每個稀釋液添加至含有10,000個細胞/孔之96孔微量滴定盤之適當孔中。在37°C及10% CO₂下四十四小時後，將MTS(由細胞生物還原成甲臍之四唑鎢化合物)添加至每一孔中。約六小時後，在490 nm處在盤讀取器上讀取光學密度。產生劑量回應曲線(TPO濃度對數

對 O.D.-背景)且進行屬於標準曲線之線性部分的線性回歸分析。使用所得線性方程式及對於稀釋因子之修正來確定未知測試樣本之濃度。TPO活體內生物檢定測試在投與本發明之化合物後小鼠中之血小板生成。

縮寫

HPLC：高效液相層析法；ESI-MS：電灑離子化法-質譜法；MALDI-MS：基質輔助雷射脫附離子化法-質譜法；PEG：聚(乙二醇)。所有胺基酸均以標準三字母或單字母代碼表示。t-Boc：第三丁氧基羰基；tBu：第三丁基；Bzl：苄基；DCC：二環己基碳化二醯亞胺；HOBt：1-羥基苯并三唑；NMP：N-甲基-2-吡咯啉酮；Pbf：2,2,4,6,7-五甲基二氫-苯并呋喃-5-磺醯基；Trt：三苯甲基；Dde：1-(4,4-二甲基-2,6-二側氧基-亞環己基)乙基。

B. 結果

TMP單體、多聚體及Fc-TMP融合蛋白質

合成一系列TPO模擬肽及TPO模擬融合蛋白質。TPO模擬肽易於由用Fmoc或t-Boc化學之習知固相肽合成法(Merrifield, R.B., Journal of the American Chemical Society 85:2149 (1963))、由噬菌體肽庫合成法或此項技術中已知之任何其他方法來合成。在該等庫中，隨機肽序列藉由與絲狀噬菌體之鞘蛋白融合而呈現。通常，所呈現之肽相對於受體之抗體固定胞外域為親和力溶離的。所保留之噬菌體可由連續數輪親和純化及再繁殖而富集。可對最佳結合肽定序以鑑別肽之一或多個結構上相關之家族中的

關鍵殘基。

直接測試合成肽之小鼠活體內生物活性(血小板數： 10^9 個細胞/公升)(參見圖2及圖3)或活體外相對活性(參見表2及表7)。如測試結果所示(參見圖2及圖3)，一些TPO模擬肽及TPO融合蛋白質與其他者相比對刺激小鼠中血小板生成更為有效。

表1-10及表12列出本發明之一些TPO模擬肽。粗體胺基酸指示Y¹-Y⁷胺基酸。粗體胺基酸之N末端之一串N末端胺基酸為U¹子群之部分。粗體胺基酸之C末端之一串C末端胺基酸為U²子群之部分。

表 1-TPO 模擬肽

TPO模擬物	胺基酸序列	SEQ ID NO:
8	QGCSSGGPTQREWLQCRRMQHS	8
9	QGCSSGGPTLREWQQCRRMQHS	9
10	QGCSWGGPTLKIWLQCVRAKHS	10
11	QGCSWGGPTLKNWLQCVRAKHS	11
12	QGCSWGGPTLKLWLQCVRAKHS	12
13	QGCSWGGPTLKHWWLQCVRAKHS	13
14	QGGCRSGPTNREWLACREVQHS	14
15	QGTCEQGPTLRQWPLCRQGRHS	15
16	QGTCEQGPTLRLWLLCRQGRHS	16
17	QGTCEQGPTLRIWLLCRQGRHS	17

基於如上所述之活體外檢定，依據相對效能，表2概述本發明之一些TPO模擬融合蛋白質之相對活性(對照活性%)。Fc分子在肽之N末端或C末端融合。一些TPO模擬物包含在肽之二聚體之N末端連接的Fc分子(參見，例如Fc-2-(SEQ ID NO: 9))。"Fc-2-肽"及"Fc-2X-肽"可互換使用以指示Fc分子在串聯連接之肽之兩個複本的N末端融合。如

同所有 TPO 模擬化合物，肽可在 Fc 分子之 C 末端與連接子 / 間隔基連接或插入 Fc 環中，視情況使用對稱或不對稱連接子 / 間隔基。

表 2-TPO 模擬融合蛋白質

TPO 模擬物	對照活性 %	誤差 %
Fc-(SEQ ID NO: 9)	88.5	24.9
Fc-2-(SEQ ID NO: 9)	80.5	14.9
Fc-(SEQ ID NO: 11)	78.6	19.1
Fc-2-(SEQ ID NO: 8)	74.8	11.4
Fc-(SEQ ID NO: 12)	67.4	16.0
Fc-(SEQ ID NO: 13)	60.9	7.7
(SEQ ID NO: 10)-Fc	45.7	11.2
Fc-(SEQ ID NO: 10)	40.5	9.8
Fc-2-(SEQ ID NO: 12)	37.7	8.7
Fc-(SEQ ID NO: 15)	26.2	6.1
Fc-(SEQ ID NO: 8)	25.8	6.1
(SEQ ID NO: 15)-Fc	24.6	6.1
Fc-(SEQ ID NO: 13)	23.2	2.5
Fc-2-(SEQ ID NO: 14)	22.0	8.5

表 3 列出本發明之一些其他 TPO 模擬肽 (Y¹-Y⁷)。Y⁴ 指定為胺基酸序列中之 Y⁴，此係由於其可包含如下所列之任何胺基酸及類似物。測試此等肽且發現其具有 c-mpl 受體結合活性。

表 3-TPO 模擬肽 (Y¹-Y⁷)

TPO 模擬物	胺基酸序列	SEQ ID NO:
28	ETLY ⁴ QWL	28
29	HTLY ⁴ QWL	29
30	KTLY ⁴ QWL	30
31	GTGY ⁴ QWL	31
32	PTLY ⁴ IWL	32
33	PTLY ⁴ LWL	33
34	PTLY ⁴ EFW	34
35	PTLY ⁴ HWL	35

36	PILY ⁴ EWL	36
37	KTLY ⁴ EWL	37
38	PTLY ⁴ LWL	38
39	PMLY ⁴ EWL	39
40	PTLY ⁴ NWL	40
41	PPLY ⁴ EWL	41
42	PTQY ⁴ EWQ	42
43	PTLY ⁴ EWS	43
44	PTY ⁴ EWL	44
45	PTAY ⁴ QWL	45
46	PCLY ⁴ QWL	46
47	PTLY ⁴ FWL	47
48	PTGY ⁴ QWL	48
49	PTLY ⁴ HWL	49
50	PILY ⁴ IWL	50
51	PTLY ⁴ LWL	51
52	PMLY ⁴ QWL	52
53	PTLY ⁴ NWL	53
54	PTPY ⁴ QWL	54
55	PTLY ⁴ QWQ	55
56	PTLY ⁴ QWS	56
57	PTTY ⁴ QWT	57
58	PTLY ⁴ WWL	58
59	PTY ⁴ QWL	59
60	PTLY ⁴ EFW	60
61	GTLY ⁴ EWL	61
62	PTLY ⁴ HWL	62
63	PILY ⁴ EWL	63
64	PTLY ⁴ LWL	64
65	PTQY ⁴ EWL	65
66	PTLY ⁴ EWS	66
67	PTLY ⁴ FWF	67
68	GTLY ⁴ QWL	68
69	PTLY ⁴ IWL	69
70	PTLY ⁴ LWL	70
71	PTLY ⁴ NWL	71
72	PTLY ⁴ QWP	72
73	PTLY ⁴ WWL	73
74	PTY ⁴ QWL	74

表 4 列出涵蓋在內且發現具有 c-mpl 受體結合活性之其他 TPO 模擬肽。

表 4-TPO 模 擬 肽

胺基酸序列	SEQ ID NO:
KDTEVTAPRLWMVASVDE	75
REMEGPTMRQWLAYRAVL	76
CQNAGPTLRCWLAGRAYM	77
CEREGPTLRCWLATREGS	78
WRIEGPTLRHWLAARAWD	79
ANMEGPTLRHWLAMRARV	80
LDMEGPTLRHWLAARANG	81
WRMEGPTLRHWLAARAWG	82
WAMEGPTLRHWLAARAVL	83
KSMEGPSLRQWLAARAQL	84
TKIEGPTLRHWLAARAEI	85
PRIEGPTLRLWLVTALRS	86
IYMEGPTLRHWLANRAAK	87
WPIEGATLRQWLKIRAGY	88
RNMEGPTLRNWLAARAQH	89
NGIEGPTLRLWLSERAKK	90
MWMEGPTLRHWLEARARY	91
YGIDGPTLRHWLAARARY	92
RIIDGQTLRHWLAAGADP	93
NGRDGPTVRHRLAGRAQK	94
THIEGPTLRIWLASRAKA	95
KGMEGPTLRHWLAARAHL	96
QRIEGPTLRHWLAARASH	97
KDTEVTAPRLWMVASVDE	98

表 5 列出涵蓋在內且發現具有 c-mpl 受體結合活性之其他 TPO 模 擬 肽 。

表 5-TPO 模 擬 肽

胺基酸序列	SEQ ID NO:
ENMEGPTLRHWLAARAHE	99
SWMEGPTLRHWLMNRATY	100
SMMEGPTLRHWLAARAKD	101
QGIEGPTLRLWLAARTHPI	102
YMMEGPTLRHWLATRAGR	103
GNMEGPTLRHWLAANERD	104
NRMEGPTLRHWLAERAGS	105

NMMEGPTLRHWLAARVAA	106
SPIEGPTLRQQLCARAVK	107
VQMEGTTLRQWLAERALD	108
KRKDGHRPRQWLAPLACK	109
EMMEGPTLRHWLAARAEK	110
NMIEGPTLRHWLAERASQ	111
KLMEGPTLRHWLAYRAGL	112
YMMEGPTLRHWLAARALV	113
GNMEGPTLRHWLAARALL	114
WMMEGPTLRHWLAARARY	115
TDRGGYTLRQWLAARAVL	116
SAIEGPTLRHWLAWRAML	117
RAIEGPTLRHCLAAGAGL	118
VKRKGPTLRHWLAAWAFP	119
TCMEGPTLRHWLAARAEG	120
WFMEGPTLRHWLAARAYR	121
ADIEGPTLRHWLAARALV	122
WVMEGPTLRHWLAARASL	123
PPGDGPTLRHWLAARARM	124
DFMEGPTLRQRVDARAHY	125
RWIEGPTQRQWLAARAYF	126
IRMEGPTLRHWLASRAEI	127
YYLEGPTLRHWLAARAYL	128
GVIEGPTLRHWLAARAAQ	129
GAMEGPTLRCWLAASDEK	130
SVIDGPTLRQRLAARARY	131
GGIERPTLRHCLAARPTS	132
TKMEGPTLRHWLAWRAAY	133
LKMEGPTLRNWLAWRAFAQ	134
GLVEGPTLRFWLAARAAE	135
GLTDGPNLRHCLAARAPI	136
DRNKGPTLRHWLAARAHHA	137
ASMVGPKLRHGGLAAVAKK	138
DAIEGPTLRLWLEARRKQ	139
NIKRATDREWLDARTAL	140
GDNEGSPRVCLAARAVL	141
EFMEGPTLRHWLASRARV	142
WGMEGPTLRHWLAARGKR	143
RWMEGPTLRHWLAERAML	144
LMVEGPTLRHWLAARWRM	145
NYIEGPTLRHWLAARAKL	146
TWMEGPTLRLWLMARALY	147
QYMEGPTLRHWLAARAAL	148

AWMEGPTLRHWLAARAAAY	149
KQFEGPPMRRSLAGVNTTP	150
ALMEGPTLRQRLAARAAQ	151
ARMKGTTLRQWVAARAFV	152
DKIEIPTVQLRRAAYACQ	153
YRMEGPTLRHWLAARAGV	154
ALMEGPTLRHWLAARALM	155
IWAGGPTLRHWLAARAAL	156
GWVDGPTLRHWLAARARM	157
ARMEGPTLRHWLAARAKM	158
ESMEGASQRHCMAARAGG	159
MPVDGPVLRTWHAAQAIE	160
LEHNRPLTNPIPKPRTPIRP	161
TTMEDPTLRHWLATGAPT	162
HPIEGPTLRLWLAARARA	163
FPMEGTTLRHWLAARVQM	164
RGMNGPTLRHWLEESAKD	165
DQMEGSMVHQWLARHVGW	166
RNMEGPTLRHWLAARATY	167
DGMEGPTLRLWMAARAGE	168
ASMYGPTVSQRLAARTRG	169
PMMEGPTLRHWLAARALR	170
WPMEGPTLRHWLAARAAR	171
VQMEGPTLRHWLAGRAPN	172
HGIEGPTHQRWLAARADI	173
GMMEGPTLRHWLAARAML	174
HDMEGPTLRHWLALRATG	175
DNMERTRRRHSLAAHFML	176
RNMEGPTLRHWLAARADR	177
WKFEGFTLRQWLTARAFG	178
RGMEGPTLRQRLVERAQM	179
DVMEGTTLRQWLACRALM	180
RKMERATLRQWLTARANM	181
GTKEGPTLRQWPAARANE	182
CAIEGPTLRHWLAARAAT	183
LTMEGPTLRHWLRARAYA	184
MTMEGPTLRQWFAARADT	185
SPMEGPTLRHSAAGRPWG	186
VHMEDPTLRHGNAARAAE	187
YPMEGPTLRHWLAARARH	188
GKTQGPKQLKWQVGSSLP	189
GEMEGPTLLHWRAARAMQ	190
INMEGPTLRLWLAARAAA	191

FRIEGPTLRNWLAARAAK	192
GRMEGPTLRHWLAARAH	193
VLIQGH TVRNCMVARVDA	194
DWIEGPTLRHWLAARALY	195
SWTEGPTLRHWLAARARN	196
RELEGPTLRLWLVERARM	197
VSMEGPTLRNWLAARARM	198
TTMEGPTLRHWLATRAVD	199
AKLEGPTLRLWLAERAGR	200
ARMEGPTLRHWLAARARY	201
NIMDGPALRHWLPARAIQ	202
NMIGGPTLGHRLADPAIQ	203
VWMEGATLRQWLAARALI	204
RVMEGPTLLQRLAARARS	205
QPMDEPARRQWLSARAGL	206
AWTEGPTLRHWLAARGRS	207
ATMEGPTLRHWLAARAAL	208
GRMEGPTLRHWLAARALF	209
ENMQGRTLRLHWLAARDYF	210
KGVEGPTLRLWLAARALM	211
VEMEGPTLRHWLAARASV	212
AFIEGPTLKNWLAARAIM	213
TVMEGPTLRHWLAARSRS	214
AHMEGPTLRHWLATRAKM	215
KDIEGPTLRHWLAARANY	216
RIHDGRKLRQWLTVRDTM	217
KPIEGPTLKLWLAERMAA	218
AKDVGTRLRQWLAAGARA	219
QSQEGPTLRLWLAERAKW	220
MYTEGATLRQWLAARARI	221
PKMEGPTRRTRLADRSTS	222
NVMEGPTLRHWLAYRARM	223
TWMEGPTLRHWLAARALG	224
LTMEGPTLRHWLAARATR	225
YTMEGPTLRHWLAARALH	226
NEMEGATLRQWLAARAKW	227
FSKEGATLRQWLAARALD	228
SNGVCRTLRLQWLAARAE	229
KGMEGPTLRNWLAERAML	230
QDMVGPTLRHWLAARARL	231
YSHEGPTLRHWLAARALL	232
GVIEGPTLRHWLAARMKV	233
MHMEGPTLRHWLATRALI	234

CRSEGPTLRCWLAARAGY	235
MCIEGPTLRQWQVCRVGL	236
CRVEGPSQRQCLAARACW	237
CTMEGPTLRHWAARACI	238
CQVDGPTVRHCRAARAGL	239
CDMAGATLRQWLACRSGT	240
ICTEGCTLRLWLAERSRV	241
CGMEGPALRQWLACRAVD	242

表 6 列出具有 c-mpl 受體結合活性之其他 TPO 模擬肽。預期此等肽單獨或以 TPO 模擬融合蛋白質之形式使用，其中 TPO 模擬肽在 Fc 區之 N 末端或在 Fc 環(經修飾之 Fc 分子)內融合。Fc 環描述於本文中及於美國專利申請公開案第 US 2006/0140934 號中，該公開案以引用的方式全部併入本文中。

表 6-TPO 模擬肽

胺基酸序列	SEQ ID NO:
QGCSSGGPTLREWQQCRMQHS	9
QGCSSGGPTLREWQQCVRMQHS	243
QGCSSGGPTLREWQQCRRAQHS	244
QGCSSGGPTLREWQQCVRAQHS	245
IEGQSWEFENDRVPAHSLERVLLRRVPTEPSGPSICAQI EGPTFKQWQECINGHS	246
IEGPTFKQWQKCRNMHS	247
IEGPTFKQWQKLRRVHS	248
IEGEPVSDGKRRPRVHSLERVDAVHAKVGPSICAQIEGP TFKQWQKCKRAHS	249
IEGRWPPPQFPVTQQHSLERVGRPPPSVELPRPTFVCAQ IEGPTFKQWQRCLREHS	250
IEGPTFKQWQRWRLLS	251
IEGPTFKQWQAWRKKHS	252
IEGPTFKQWQRWRKMHS	253
IEGRWPPPQFPVTEHHSLEVRGRPPNAQMPQSIFICGQ NEGPTFQYCQRCLREHS	254
IEGWWWQFYFHAKEDHS	255

PSICAQIEGPTFKQWQTCMRAHS	256
IEGYVGGPYEQTNLERVPPTLAWKYGPRTPSICAQIEG PTFKQWQQCLSDHS	257
IEGPTFKQWQGRSKRHS	258
IEGWPWQLYVHPEGEHS	259
IEGWWWQLYFHAKDDHS	260
IEGPTFKQWQKLRRSHS	261
IEGWWWQFYFHPKEDHS	262
IEGPTFKQWQKSRTKHS	263
IEGWTWQFYVHPKGDHS	264
IEGPTFKQWQAARMHHS	265
IEGPTFKQWQACLHSHS	266
IEGWSWQFYAHPQGDHS	267
IEGPSFTPWFHERRSHS	268
IEGPTFKQWQWLRRHHS	269
IEGWWWQFYVHAKGDHS	270
IEGPTFKQWQVWRNRHS	271
IEGQSWLRRLHWKEEHS	272
IEGWPWQFYALSRESGTSPSSAARTSSYLRSQAIEGPT FKQWQICKDQHS	273
IEGPTFKQWQKWRKTHS	274
IEGPTFKQWQYWRAKHS	275
IEGPTFKQWQVRQKTHS	276
IEGWSWQFYFHAKGDHS	277
IEGRTWQLYFHAKEEHS	278
IEGWSWQFYAHPQGDHS	279
IEGWPRQLYAHAKEDHS	280
IEGWWWQFYAHPQGDHS	281
IEGWSWQFYAHPQGDHS	282
IEGWSWQFYAHPQGDHS	283
IEGHGSQKPTAARALESTSSLTTRTRTTSICAQQDMVGP TIRQWLAARACI	284
IEGPTFEQWQHWRRGHS	285
IEGWIWRQWLAARA	286
IEGWIWRPWLAARA	287
IEGYWWYASWAARA	288
IEGWPWQFYAHPQGDHS	289
IEGWVWCQWLAARA	290

IEGPTLHEWLRWLRQHS	291
IEGWVWRPWLAARA	292
IEGWVWCPWLAARA	293
IEGEALVFWWRVRGGHS	294
IEGWVWCPWLAARA	295
IEGWVWWPWLAARA	296
IEGWTWQFYALPRGDHS	297
IEGWPWQFYALSRESGTSPSSAARTSSYLRSQAIEGPT FKQWQICKDQHS	298
IEGPTLRQRLAARA	299
IEGWSWQFYAHPKGDHS	300
IEGWVWRQWLAARA	301
IEGRHYQKWPARRLGHS	302
IEGFVGTVDWRQGRPHS	303
IEGQEPTRLRLqMDRHS	304
IAQVRMLGRFTLLVLSRARAASTQLSFQHSICAQIEGGA QTQWDAARA	305
IEGEIWAGPGAARA	306
IEGEALVFWWAARA	307
IEGSYRERQQAARA	308
IEGWVWRPWLAARA	309
IEGWNPWARGAASRV	310
IEGWTRRQWLAARA	311
IEGWVWRPWLAARA	312
IEGPTFKQWQAMRRHS	313
IEGMVKLGVIRLLVL	314
IEGPTFKQWQAWRRWHS	315
IEVWQSHWYQAARALESTSSRLLPMRPPPSICAQIEGPT LPQRMAARA	316
IEGWTWQFYAHPQGDHS	317
IEGPTFKQWQALRKRHS	318
IEGPTFKQWQKLRLGHS	319
IEGPTFKQWQLMGFPHS	320
IEGWIWRQWLMQTLWHS	321
IEGPTFKQWQAMRKNHS	322
IEGPTFKQWQKWRLSHS	323
IEGWQEGRQSAARA	324
IEGPTFKQWQRWLKYHS	325

IEGNYWFWQQVGQENTLSREWIQTLGQKYWYRPPSIC AQIEGWSRHQHYMSGHS	326
IEGPTFKQWQLWRLQHS	327
IEGPTFKQWQMLRRHHS	328
IEGPTFKQWQRLRKNHS	329
IEGLLSQLWQAARA	330
IEGPSLPEWLHVWRHHS	331
IEGPTLHEWLAERRKHS	332
IEGPTLHEWLALLRSHS	333
IEGPTLHEWLAQRREHS	334
IEGPTLHEWLLYRRAHS	335
IEGPTLHEWLRQRRQHS	336

Fc環

如上所列，預期本文所述之所有肽單獨或以TPO模擬融合蛋白質之形式使用，其中TPO模擬肽在Fc區之N末端或在Fc環(經修飾之Fc分子)內融合。

以將至少一種生物學活性肽作為內部序列併入Fc域中之方法來製備包含TPO模擬肽之Fc環。可藉由插入(亦即，在已有Fc域中之胺基酸之間)或藉由置換已有Fc域中之胺基酸(亦即，移除已有Fc域中之胺基酸且添加肽胺基酸)來添加該內部序列。在後一狀況下，所添加之肽胺基酸之數目無需對應於自己已有Fc域所移除之胺基酸的數目。舉例而言，在一態樣中，提供移除10個胺基酸且添加15個胺基酸之分子。所提供之藥理學活性化合物由包含以下步驟之方法來製備：a)選擇至少一種調節所關注之蛋白質活性之肽；及b)製備包含所選擇之肽之胺基酸序列作為Fc域之內部序列的藥理劑。舉例而言，如美國專利申請案第2003/0195156號、第2003/0176352號、第2003/0229023號

及第2003/0236193號及國際公開案第WO 00/24770號及第WO 04/026329號中所述，此方法可用於修飾已經由N末端或C末端或側鏈與肽連接之Fc域。美國專利申請公開案第US2006/0140934號中所述之方法亦可用於修飾域為抗體之部分之Fc域。以此方式，可產生具有其他功能之不同分子，諸如結合於不同抗原決定部位之結合域或結合於前驅分子之現有抗原決定部位之另一結合域。包含內部肽序列之分子亦稱為"Fc內部肽體"或"Fc內部肽分子"。

Fc內部肽分子在特定內部區域中可包括一個以上串聯肽序列，且其在其他內部區域中可包括其他肽。儘管公認環區為較佳，但插入Fc之任何其他非末端域中亦視為本發明之部分。上述化合物之變異體及衍生物(如下所述)亦由本發明所涵蓋。

本發明之化合物可由標準合成法、重組DNA技術或製備肽及融合蛋白質之任何其他方法來製備。

Fc內部肽分子所預期之用途為作為治療劑或預防劑。所選擇之肽可具有與肽所模擬之天然配位體相當或甚至更高之活性。另外，某些基於天然配位體之治療劑可誘導抗體抗患者自身內源性配位體。相反，媒介體連接之肽的獨特序列因與天然配位體具有較少序列一致性或通常無序列一致性而避免此缺陷。此外，Fc內部肽體在再折疊及純化方面與N或C末端連接之Fc分子相比可具有優勢。另外，Fc內部肽體可在熱力學上更穩定，此係歸因於嵌合域之穩定性；且在化學上更穩定，此係歸因於對自胺基及羧基肽酶

蛋白水解降解之抵抗性增加。Fc內部肽體亦可顯示改良之藥物動力學特性。

在一實施例中，本發明包括Fc環-QGCSSGGPTLREWQQCRRMQHS (SEQ ID NO: 9)，其中SEQ ID NO: 9之肽序列係使用連接子插入Fc分子(SEQ ID NO: 3)之環區中於胺基酸139(Leu)與140(Thr)之間。在一態樣中，連接子在SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之N末端包含四個甘胺酸殘基。在另一態樣中，連接子在SEQ ID NO: 9之N末端包含兩個甘胺酸殘基且在SEQ ID NO: 9之C末端包含兩個甘胺酸殘基。

在另一實施例中，本發明包括Fc環-QGCSSGGPTLREWQQCVRMQHS (SEQ ID NO: 243)，其中SEQ ID NO: 9之肽序列係使用連接子插入Fc分子(SEQ ID NO: 3)中之環區中於胺基酸139(L)與140(Thr)之間。在一態樣中，連接子在SEQ ID NO: 243之胺基酸序列之N末端包含四個甘胺酸殘基。在另一態樣中，連接子在SEQ ID NO: 243之N末端包含兩個甘胺酸殘基且在SEQ ID NO: 243之C末端包含兩個甘胺酸殘基。

亦預期如美國專利申請公開案第US2006/0140934號中所述之其他連接子用於修飾此實施例中之Fc環分子。

表7列出具有c-mpl受體結合活性之其他TPO模擬肽。如同本文所述之所有肽，預期此等肽單獨或以TPO模擬融合蛋白質之形式使用，其中TPO模擬肽在Fc區之N末端或在Fc環(經修飾之Fc分子)內融合。Fc環描述於美國專利申請公開案第US2006/0140934號中，該公開案以引用的方式

全部併入本文中。

在血液正常小鼠(BDF1)中以劑量回應檢定篩選本發明之化合物。每隔一天量測血小板數直至血小板回到基線為止，通常少於三週。

亦使用噬菌體-ELISA篩選本發明之化合物。噬菌體-ELISA方法描述於US 2003/0176352中。表6中所列出之一些肽的噬菌體-ELISA TPO活性展示於下表7中。所有ELISA活性值具有小於10%之誤差值。具有不同活性水平之TPO模擬肽適用作治療劑。

表 7-一些 TPO 模擬肽之噬菌體-ELISA 活性

胺基酸序列	SEQ ID NO:	相對活性
IEGPTLRQWLAARA(陽性對照)	337	150
未知序列(陰性對照)		<2.0
IEGQSWEFENDRVPAHSLERVLLRRVPTEP SGPSICAQIEGPTFKQWQECINGHS	246	173.43
IEGPTFKQWQKCRNMHS	247	164.21
IEGPTFKQWQKLRRVHS	248	154.55
IEGEPVSDGKRRPRVHSLERVDAVHAKVGP SICAQIEGPTFKQWQKCKRAHS	249	150.03
IEGRWPPPQFPVTQQHSLERVGRPPPSVELP RPTFVCAQIEGPTFKQWQRCLREHS	250	149.48
IEGPTFKQWQRWRLLS	251	149.28
IEGPTFKQWQAWRKKHS	252	145.97
IEGPTFKQWQRWRKMHS	253	143.61
IEGRWPPPQFPVTEHHSLERVGRPPNAQM PQSIFICGQNEGPTFQYCQRCLREHS	254	137.49
IEGWWWQFYFHAKEDHS	255	135.88
PSICAQIEGPTFKQWQTCMRAHS	256	133.12
IEGYVGGPYEQTNSLERVPPTLAWKYGPRT PSICAQIEGPTFKQWQQCLSDHS	257	131.28
IEGPTFKQWQGRSKRHS	258	130.94
IEGWPWQLYVHPEGEHS	259	129.31
IEGWWWQLYFHAKDDHS	260	126.15
IEGPTFKQWQKLRRSHS	261	124.92

IEGWWWQFYFHPKEDHS	262	124.27
IEGPTFKQWQKSRTKHS	263	123.60
IEGWTWQFYVHPKGDHS	264	122.24
IEGPTFKQWQAARMHHS	265	121.50
IEGPTFKQWQACLHSHS	266	114.00
IEGWSWQFYAHPQGDHS	267	112.55
IEGPSFTPWFHERRSHS	268	109.80
IEGPTFKQWQWLRRHHS	269	109.46
IEGWWWQFYVHAKGDHS	270	108.67
IEGPTFKQWQVWRNRHS	271	108.23
IEGQSWLRRLLHWKEEHS	272	108.03
IEGWPWQFYALSRESGTSPSSAARTSSYLRS CAQIEGPTFKQWQICKDQHS	273	105.68
IEGPTFKQWQKWRKTHS	274	105.28
IEGPTFKQWQYWRRAKHS	275	105.24
IEGPTFKQWQVRQKTHS	276	105.18
IEGWSWQFYFHAKGDHS	277	103.56
IEGRTWQLYFHAKEEHS	278	101.72
IEGWSWQFYAHPQGDHS	279	98.46
IEGWPRQLYAHAKEDHS	280	95.57
IEGWWWQFYAHPQGDHS	281	94.99
IEGWSWQFYAHPQGDHS	282	93.70
IEGWSWQFYAHPQGDHS	283	93.70
IEGHGSQKPTAARALESTSSLTTRTRTTSICA QQDMVGPTIRQWLAARACI	284	92.11
IEGPTFEQWQHWRRGHS	285	91.49
IEGWIWRQWLAARA	286	91.41
IEGWIWRPWLAARA	287	83.33
IEGYWWYASWAARA	288	80.41
IEGWPWQFYAHPQGDHS	289	80.26
IEGWVWCQWLAARA	290	79.14
IEGPTLHEWLRWLRQHS	291	78.29
IEGWVWRPWLAARA	292	76.04
IEGWVWCPWLAARA	293	74.05
IEGEALVFWWRVRGGHS	294	73.91
IEGWVWCPWLAARA	295	73.05
IEGWVWWPWLAARA	296	63.46
IEGWTWQFYALPRGDHS	297	63.25
IEGWPWQFYALSRESGTSPSSAARTSSYLRS CAQIEGPTFKQWQICKDQHS	298	62.08
IEGPTLRQRLAARA	299	57.27
IEGWSWQFYAHPKGDHS	300	52.59
IEGWVWRQWLAARA	301	52.14

IEGRHYQKWPARRLGHS	302	51.98
IEGFVGTVDWRQGRPHS	303	49.81
IEGQEPTRLRLQMDRHS	304	48.29
IAQVRMLGRFTLLVLSRARAASSTQLSFQHSI CAQIEGGAQTQWDAARA	305	47.37
IEGEIWAGPGAARA	306	46.50
IEGEALVFWWAARA	307	40.33
IEGSYRERQQAARA	308	35.23
IEGWVWRPWLAARA	309	33.96
IEGWNPWRGAASRV	310	33.90
IEGWTRRQWLAARA	311	33.29
IEGWVWRPWLAARA	312	28.88
IEGPTFKQWQAMRRHS	313	28.41
IEGMVKLGVIRLLVL	314	28.30
IEGPTFKQWQAWRRWHS	315	28.15
IEVWQSHWYQAARALESTSSRLLPMRPPPS ICAQIEGPTLPQRMAARA	316	24.91
IEGWTWQFYAHPQGDHS	317	24.20
IEGPTFKQWQALRKRHS	318	21.63
IEGPTFKQWQKLRLGHS	319	17.86
IEGPTFKQWQLMGFPHS	320	17.79
IEGWIWRQWLMQTLWHS	321	16.43
IEGPTFKQWQAMRKNHS	322	16.35
IEGPTFKQWQKWRLSHS	323	14.65
IEGWQEGRQSAARA	324	13.75
IEGPTFKQWQRWLKYHS	325	13.51
IEGNYWFQQVGQENTLSREWIQTLGQKY WYRPPSICAQIEGWSRHQHYSAMSGHS	326	13.21
IEGPTFKQWQLWRLQHS	327	12.61
IEGPTFKQWQMLRRHHS	328	12.49
IEGPTFKQWQRLRKNHS	329	12.14
IEGLLSQLWQAARA	330	7.11
IEGPSLPEWLHVVRHHS	331	117.03
IEGPTLHEWLAERRKHS	332	88.36
IEGPTLHEWLALLRSHS	333	80.68
IEGPTLHEWLAQRREHS	334	75.86
IEGPTLHEWLLYRRAHS	335	73.66
IEGPTLHEWLRQRRQHS	336	64.53

表 8 列出具有 c-mpl 受體結合活性之其他 TPO 模擬肽，其用於本發明。

表 8-TPO 模擬 肽

胺基酸序列	SEQ ID NO:
YSHCAQGAVPQGPTLKQWLLWRRCAHSLETVES	338
YSHCAQGYCDEGPTLKQWLVCLGLQHSLETVES	339
YSHCAQGCSSGGPTLREWLQCRRMQHSLETVES	340
YSHCAQGCSWGGPTLKQWLQCVRAKHSLETVES	341
YSHCAQGGCRSGPTLREWLACREVQHSLETVES	342
YSHCAQGTCEQGPTLRQWLLCRQGRHSLETVES	343

Fc環插入位點

如上所列，預期本文所述之所有肽單獨或以TPO模擬融合蛋白質之形式使用，其中TPO模擬肽在Fc區之N末端或在Fc環(經修飾之Fc分子)內融合。Fc環描述於美國專利申請公開案第US2006/0140934號中，該公開案以引用的方式全部併入本文中。對於肽添加至Fc環中而言較佳之內部位點以如下粗體所示：

1 MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
51 DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
101 KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV
151 KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
201 GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 3) .

尤其較佳之位點為 SEQ ID NO: 3 之插入位點 (H49/E50)、(Y77/N78)、(K107/A108)、(L139/T140)、(E169/N170)、(S181/S182)及(G201/N202)。最佳為 SEQ ID NO: 3 之插入位點 (L139/T140)及CH2域中之兩個其他環 (H49/E50)及(Y77/N78)。

在一實施例中，TPO模擬肽係插入人類IgG1 Fc環域中於 SEQ ID NO: 3之Leu139與Thr140之間且包括2個Gly殘基作

為側接所插入之肽之任一側的連接子。

除 SEQ ID NO: 3所列之Fc區以外，如下表9中所列，來自IgA、IgM及IgG亞型之人類Fc區之其他例示性胺基酸序列(SEQ ID NO: 344至351)亦可用於本發明。一致序列在(SEQ ID NO: 352)中列出。

表9-其他人類Fc區之胺基酸序列

胺基酸序列	SEQ ID NO:
Ala Gly Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Cys His Pro Arg Leu Ser Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala Ser Gly Val Thr Phe Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala Tyr Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala Thr Leu Ser Lys Ser Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr	344
Asp Gly Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Pro Pro Pro Cys Cys His Pro Arg Leu Ser Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala Ser Gly Ala Thr Phe Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys Ala Gln Pro Trp Asn His Gly Glu Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala His Pro Glu Leu Lys Thr Pro Leu Thr Ala Asn Ile Thr Lys Ser Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser	345

Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr	
Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser Gly Val Thr Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp Leu Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr Val Thr His Thr Asp Leu Pro Ser Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro Lys Gly Val Ala Leu His Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala Arg Glu Gln Leu Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val Thr Gly Phe Ser Pro Ala Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg Gly Gln Pro Leu Ser Pro Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu Pro Gln Ala Pro Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser Glu Glu Glu Trp Asn Thr Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Ala His Asp Ala Leu Pro Asn Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr	346
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	347
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	348

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	349
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys	350

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys	351
Glu Xaa Lys Ser Xaa Asp Xaa Thr Val Pro Cys Pro Xaa Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Xaa Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Xaa Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Xaa Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Xaa Xaa Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Xaa Xaa Xaa Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Xaa Xaa	352

由熟習此項技術者所知之習知方法使Fc環TPO模擬純系轉化成大腸桿菌。在室溫混合下將經分離之包涵體部分(1 g)溶解於6 M胍鹽酸鹽、50 mM Tris、8 mM DTT(pH 9)(10 ml)中，歷時1小時。藉由以1:25(v/v)稀釋至2 M胍、50 mM

Tris、4 mM半胱胺酸、1 mM胱胺(pH 8.5)中自溶解之包涵體部分使經變性及經還原之肽體再折疊。在4℃攪拌下，將所溶解之肽體逐滴添加至再折疊緩衝液中。將再折疊反應物攪拌48小時，且接著由SDS-PAGE及逆相HPLC評估等分試樣。

使用2-管柱法達成純化。首先使重組蛋白A管柱以2 M脲、50 mM Tris(pH 8.5)平衡且用經過濾之肽體再折疊反應物裝載。接著用2管柱體積之平衡緩衝液洗滌管柱，繼而以2管柱體積之PBS洗滌。用50 mM NaOAc(pH 3)溶離肽體部分且以1:4稀釋至10 mM NaOAc、50 mM NaCl(pH 5)中而快速中和。再次過濾經稀釋之蛋白A溶離液且裝載於以10 mM NaOAc、50 mM NaCl(pH 5)平衡之SP Sepharose HP陽離子交換柱(Pharmacia)上。接著將肽體部分以線性50-500 mM NaCl梯度溶離，彙集且濃縮至約2 mg/ml。由SDS-PAGE及RP-HPLC評估Fc環TPO模擬物之最終彙集物。在活體內小鼠生物檢定中測試Fc環TPO模擬物之最終製劑。

表10列出插入SEQ ID NO: 3之Fc環中之一些TPO模擬肽的胺基酸序列。

表 10-Fc環中之TPO模擬肽

胺基酸序列	SEQ ID NO:
Fc環H49/E50	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHGG <u>QGCGSSGGPTLREWQQCR</u> MQHSGGE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT	353

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHGG <u>GCGSSGGPTLREWQQCVRMQHSGGE</u> DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	354
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHGG <u>GCGSSGGPTLREWQQCRRAQHSGGED</u> PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	355
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHGG <u>GCGSSGGPTLREWQQCVRAQHSGGED</u> PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	356
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHGG <u>GLDMEGPTLRHWLAARANGGGEDPEVK</u> FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	357
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHGG <u>GYMMEGPTLRHWLATRAGRGGEDPEV</u> KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	358
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHGG <u>THIEGPTLRHWLASRAKAGGEDPEVKF</u> NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY	359

KTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHGGS <u>SAIEGPTLRHWLAWRAMLG</u> GEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	360
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHGG <u>WMMEGPTLRHWLAARARYG</u> GEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	361
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHGG <u>AWMEGPTLRHWLAARAAYG</u> GEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	362
Fc環 Y77/N78	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG <u>GQGCSSGGPTLREWQOCRRMOHSG</u> GNSTYRVVSVLT VLHQDWLNNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	363
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG <u>GQGCSSGGPTLREWQOCVRMOHSG</u> GNSTYRVVSVLT VLHQDWLNNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	364
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG <u>GQGCSSGGPTLREWQOCRRAOHSG</u> GNSTYRVVSVLT VLHQDWLNNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ	365

PENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG GQGCSSGGPTLREWQOCVRAQHSGGN STYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	366
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG GLDMEGPTLRHWLAARANGG GNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	367
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG GYMMEGPTLRHWLATRAGR GGNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	368
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG GTHIEGPTLRIWLASRAKA GGNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	369
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG GSAIEGPTLRHWLAWRAML GGNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	370
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG GWMMEGPTLRHWLAARARY GGNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	371

MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYG <u>GAWMEGPTLRHWLAARAAAYGGNSTYRVVSVLTVLHQ</u> DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	372
Fc環K107/A108	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGG <u>QGCS</u> <u>GPTLREWQQCRMQHSGG</u> ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	373
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGG <u>QGCS</u> <u>GPTLREWQQCVRMQHSGG</u> ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	374
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGG <u>QGCS</u> <u>GPTLREWQQCRRAQHSGG</u> ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	375
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGG <u>QGCS</u> <u>GPTLREWQQCVRAQHSGG</u> ALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	376
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGG <u>LDMEGP</u> <u>TLRHWLAARANGG</u> ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	377

MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGG <u>YMMEG</u> <u>PTLRHWLATRAGRGG</u> ALPAIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	378
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGG <u>THIEGPT</u> <u>LRIWLASRAKAGG</u> ALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	379
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGG <u>SAIEGPT</u> <u>LRHWLAWRAMLG</u> ALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	380
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGG <u>WMMEG</u> <u>PTLRHWLAARARY</u> GGALPAIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	381
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGG <u>AWMEGP</u> <u>TLRHWLAARAA</u> YGGALPAIEKTISKAKGQPREPQVY LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	382
Fc環L139/T140	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDEL <u>GGQGCSSGGPTLREWQOCRRMQHSGG</u> TKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	383

MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELGG <u>QGCSSGGPTLREWQOCVRMOHSGG</u> TKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	384
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELGG <u>QGCSSGGPTLREWQOCRRAQHSGGT</u> KNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	385
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELGG <u>QGCSSGGPTLREWQOCVRAQHSGGT</u> KNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	386
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELGG <u>LDMEGPTLRHWLAARANGG</u> TKNQ VSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	387
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELGG <u>YMMEGPTLRHWLATRAGR</u> GGTKNQ VSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	388
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV	389

YTLPPSRDELGGTHIEGPTLRIWLASRAKAGGTKNQVS LTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELGGSAIEGPTLRHWLAWRAMLGGTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	390
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELGGWMMEGPTLRHWLAARARYGGTKNQ VSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	391
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELGGAWMEGPTLRHWLAARAAAYGGTKNQ VSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	392
Fe環E169/N170	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPEGGQGCSSGGPTLREWQOCRRMQHS GGNNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	393
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPEGGQGCSSGGPTLREWQOCVRMQHS GGNNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	394

MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPESGGG <u>QGCSSGGPTLREWQOCRR</u> AQHSG GNNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	395
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPESGGG <u>QGCSSGGPTLREWQOCVRA</u> AQHSG GNNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	396
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPESGGG <u>LDMEGPTLRHWLAARANGG</u> GNN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	397
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPESGGG <u>YMMEGPTLRHWLATRAGR</u> GNN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	398
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPESGGG <u>THIEGPTLRHWLASRAKAG</u> GNNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	399
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPESGGG <u>SAIEGPTLRHWLAWRAML</u> GNNY KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	400
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN	401

STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPEGG <u>WMEGPTLRHWLAARARYGGN</u> NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPEGG <u>AWMEGPTLRHWLAARAAAYGGNN</u> YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	402
Fc環S181/D182	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGG <u>QGCSSGGPTLRE</u> <u>WQOCRRMQHSG</u> GDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	403
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGG <u>QGCSSGGPTLRE</u> <u>WQOCVRMQHSG</u> GDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	404
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGG <u>QGCSSGGPTLRE</u> <u>WQOCRRAQHSG</u> GDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	405
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGG <u>QGCSSGGPTLRE</u> <u>WQOCVRAQHSG</u> GDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	406
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN	407

STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD <u>SGGLDMEGPTLRHW</u> <u>LAARANG</u> GGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD <u>SGGYMMEGPTLRHW</u> <u>LATRAGR</u> GGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	408
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD <u>SGGTHIEGPTLRIWLA</u> <u>SRAKAG</u> GDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	409
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD <u>SGGSAIEGPTLRHWL</u> <u>AWRAM</u> LGGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	410
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD <u>SGGWMMEGPTLRHW</u> <u>LAARARY</u> GGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	411
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD <u>SGGAWMEGPTLRHW</u> <u>LAARAA</u> YGGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	412
Fc環G201/N202	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN	413

STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGGGG <u>OGCSSGGPTLREWQOCRRMOHSGGNVFSC</u> SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGGGG <u>OGCSSGGPTLREWQOCVORMOHSGGNVFSC</u> SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	414
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGGGG <u>OGCSSGGPTLREWQOCRRAOHSGGNVFSCS</u> VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	415
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGGGG <u>OGCSSGGPTLREWQOCVRAOHSGGNVFSCS</u> VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	416
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGGGG <u>LDMEGPTLRHWLAARANGGGGNVFSCSVMH</u> EALHNHYTQKSLSLSPGK	417
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGGGG <u>YMMEGPTLRHWLATRAGRGGGNVFSCSVMH</u> EALHNHYTQKSLSLSPGK	418
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD	419

IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGGG <u>THIEGPTLRHWLASRAK</u> AGGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGGG <u>SAIEGPTLRHWLA</u> RAMLGGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	420
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGGG <u>WMMEGPTLRHWLA</u> ARARYGGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	421
MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGGG <u>AWMEGPTLRHWLA</u> ARAAYGGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	422

在不同IgG亞型之Fc域內及物種之間的二級及三級結構構形中存在高度同源性。對於此等結構之x射線晶體結構座標可見於RCSB蛋白資料庫 (<http://www.rcsb.org/pdb/>) 中。

在用於肽體融合之人類IgG1 Fc序列(SEQ ID NO: 3)中，所預測之Fc環區見於SEQ ID NO: 428、429、431、432、434、435、437、439、441及443中。此等位點之任何或所有位點可適合於經肽序列完全或部分置換或插入，且被視為本發明之部分。特別較佳之內部位點為SEQ ID NO: 430、433、436、438、440、442及444。一較佳位點為SEQ ID NO: 438，於DELTK(SEQ ID NO: 437)環中之

Leu₁₃₉與Thr₁₄₀之間。其他Ig亞型中之可能環位點在此項技術中已瞭解。

來自IgA、IgM及IgG亞型之人類Fc區之例示性胺基酸序列為SEQ ID NO: 344至351。一致序列提供於SEQ ID NO: 352中。

對應於SEQ ID NO: 3中之Fc序列之彼等內部位點的對於添加肽而言較佳之內部位點列出如下：

- SEQ ID NO: 347至352內之SEQ ID NO: 428；
- SEQ ID NO: 347至350及352內之SEQ ID NO: 429；
- SEQ ID NO: 351內之SEQ ID NO: 445；
- SEQ ID NO: 347至352內之SEQ ID NO: 431；
- SEQ ID NO: 347及348內之SEQ ID NO: 432；
- SEQ ID NO: 349至352內之SEQ ID NO: 446；
- SEQ ID NO: 347至349、351及352內之SEQ ID NO: 434；
- SEQ ID NO: 350內之SEQ ID NO: 447；
- SEQ ID NO: 347、348及352內之SEQ ID NO: 435；
- SEQ ID NO: 349內之SEQ ID NO: 448；
- SEQ ID NO: 350內之SEQ ID NO: 449；
- SEQ ID NO: 351內之SEQ ID NO: 450；
- SEQ ID NO: 347內之SEQ ID NO: 437；
- SEQ ID NO: 348至352內之SEQ ID NO: 451；
- SEQ ID NO: 347、348、350、351及352內之SEQ ID NO: 439；

- SEQ ID NO: 349內之SEQ ID NO: 452；
- SEQ ID NO: 347、348及351內之SEQ ID NO: 441；
- SEQ ID NO: 349、350及352內之SEQ ID NO: 453；
- SEQ ID NO: 347、348、350及352內之SEQ ID NO: 443；
- SEQ ID NO: 349內之SEQ ID NO: 426；及
- SEQ ID NO: 351內之SEQ ID NO: 427。

序列對準表明 Q₁₆₇/P₁₆₈及/或 G₁₈₃/S₁₈₄處之兩個更可能插入位點(使用SEQ ID NO: 3之編號)。此等位置對應於IgG序列中之缺口，其中在所對準之IgA及IgM序列中發現兩個及三個殘基插入。一些較佳插入位點列出如下：

- SEQ ID NO: 347及348中之H₅₃/E₅₄；
- SEQ ID NO: 349中之H₁₀₀/E₁₀₁；
- SEQ ID NO: 350中之H₄₉/E₅₀；
- SEQ ID NO: 351中之Q₅₀/E₅₁；
- SEQ ID NO: 352中之H₁₁₂/E₁₁₃；
- SEQ ID NO: 347及348中之Y₈₁/N₈₂；
- SEQ ID NO: 349中之F₁₂₈/N₁₂₉；
- SEQ ID NO: 350中之F₇₇/N₇₈；
- SEQ ID NO: 351中之F₇₈/N₇₉；
- SEQ ID NO: 352中之F₁₄₀/N₁₄₁；
- SEQ ID NO: 347及348中之N₁₁₀/K₁₁₁；
- SEQ ID NO: 349中之N₁₅₇/K₁₅₈；
- SEQ ID NO: 350中之N₁₀₆/K₁₀₇；

- SEQ ID NO: 351 中之 N_{107}/K_{108} ；
- SEQ ID NO: 352 中之 N_{169}/K_{170} ；
- SEQ ID NO: 347 及 348 中之 L_{143}/T_{144} ；
- SEQ ID NO: 349 中之 M_{190}/T_{191} ；
- SEQ ID NO: 350 中之 M_{139}/T_{140} ；
- SEQ ID NO: 351 中之 M_{140}/T_{141} ；
- SEQ ID NO: 352 中之 M_{204}/T_{205} ；
- SEQ ID NO: 347 及 348 中之 $Q_{171}P_{172}$ ；
- SEQ ID NO: 349 中之 Q_{218}/P_{219} ；
- SEQ ID NO: 350 中之 Q_{167}/P_{168} ；
- SEQ ID NO: 351 中之 Q_{168}/P_{169} ；
- SEQ ID NO: 352 中之 Q_{232}/P_{233} ；
- SEQ ID NO: 347 及 348 中之 $E_{173}N_{174}$ ；
- SEQ ID NO: 349 中之 E_{220}/N_{221} ；
- SEQ ID NO: 350 中之 E_{169}/N_{170} ；
- SEQ ID NO: 351 中之 E_{170}/N_{171} ；
- SEQ ID NO: 352 中之 E_{234}/N_{235} ；
- SEQ ID NO: 347 及 348 中之 S_{186}/D_{187} ；
- SEQ ID NO: 349 中之 S_{232}/D_{233} ；
- SEQ ID NO: 350 中之 S_{181}/D_{182} ；
- SEQ ID NO: 351 中之 S_{182}/D_{183} ；
- SEQ ID NO: 352 中之 S_{246}/D_{247} ；
- SEQ ID NO: 347 及 348 中之 G_{188}/S_{189} ；
- SEQ ID NO: 349 中之 G_{234}/S_{235} ；

- SEQ ID NO: 350 中 之 G₁₈₃/S₁₈₄ ；
- SEQ ID NO: 351 中 之 G₁₈₄/S₁₈₅ ；
- SEQ ID NO: 352 中 之 G₂₄₈/S₂₄₉ ；
- SEQ ID NO: 347及348 中 之 G₂₀₅/N₂₀₆ ；
- SEQ ID NO: 349 中 之 G₂₅₂/N₂₅₃ ；
- SEQ ID NO: 350 中 之 G₂₀₁/N₂₀₂ ；
- SEQ ID NO: 351 中 之 G₂₀₂/N₂₀₃ ； 及
- SEQ ID NO: 352 中 之 G₂₆₈/N₂₆₉ 。

用於肽體平臺之人類IgG1 Fc域(SEQ ID NO: 423)與來自FcRn/Fc複合物之晶體結構之大鼠IgG2A(SEQ ID NO: 424)的對準提供一致序列(SEQ ID NO: 425)。

表11列出用於本發明之一些Fc序列及用於添加/插入肽之一些內部位點的胺基酸序列。

表11-IgG序列及插入位點之胺基酸序列

胺基酸序列	SEQ ID NO:
Glu Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	423
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Thr Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Gln Asn Asp Pro Glu Val Arg Phe Ser Trp Phe Ile Asp Asp Val Glu Val His Thr	424

Ala Gln Thr His Ala Pro Glu Lys Gln Ser Asn Ser Thr Leu Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Val His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Thr Phe Lys Cys Lys Val Asn Ser Gly Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Ser Ile Ser Lys Pro Glu Gly Thr Pro Arg Gly Pro Gln Val Tyr Thr Met Ala Pro Pro Lys Glu Glu Met Thr Gln Ser Gln Val Ser Ile Thr Cys Met Val Lys Gly Phe Tyr Pro Pro Asp Ile Tyr Thr Glu Trp Lys Met Asn Gly Gln Pro Gln Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Thr Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Asn Val Lys Lys Glu Thr Trp Gln Gln Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His	
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Xaa Lys Asp Xaa Leu Xaa Ile Ser Xaa Thr Pro Xaa Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Xaa Xaa Asp Pro Glu Val Lys Phe Xaa Trp Phe Ile Asp Xaa Val Glu Val His Xaa Ala Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Glu Xaa Gln Xaa Asn Ser Thr Xaa Arg Xaa Val Ser Xaa Leu Ile Leu His Xaa Asp Trp Leu Asn Gly Lys Xaa Phe Lys Cys Lys Val Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Pro Ala Pro Ile Glu Lys Ser Ile Ser Lys Xaa Xaa Gly Xaa Pro Arg Xaa Pro Gln Val Tyr Thr Leu Xaa Pro Xaa Lys Asp Glu Leu Thr Xaa Xaa Gln Val Ser Ile Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Xaa Asp Ile Xaa Xaa Glu Trp Xaa Xaa Asn Gly Gln Pro Xaa Xaa Asn Tyr Lys Xaa Thr Pro Pro Xaa Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Xaa Val Xaa Lys Xaa Xaa Trp Gln Gln Gly Asn Xaa Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His His Thr Xaa Lys Ser Leu Ser Xaa	425
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile	426
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val	427
Pro Pro	428
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu	429
Ser His Glu	430
Val His Asn Ala	431
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr	432
Tyr Asn Ser	433
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu	434
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys	435
Asn Lys Ala	436
Asp Glu Leu Thr Lys	437
Leu Thr Lys	438
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn	439
Glu Asn Asn	440
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser	441
Val Leu Asp Ser Asp	442
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val	443
Gln Gly Asn	444
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu	445

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr	446
Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu	447
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	448
Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	449
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	450
Glu Glu Met Thr Lys	451
Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn	452
Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser	453

表 12 列出具有 c-mpl 受體結合活性之其他 TPO 模擬肽。預期此等肽單獨或以 TPO 模擬融合蛋白質之形式使用，其中 TPO 模擬肽在 Fc 區之 N 末端或在 Fc 環(經修飾之 Fc 分子)內融合。Fc 環描述於本文中及於美國專利申請公開案第 US 2006/0140934 號中，該公開案以引用的方式全部併入本文中。

表 12-TPO 模擬肽

胺基酸序列	SEQ ID NO:
CSSGGPTLREWQQCSRAQ	454
CSSGGPTLREWQQCQRAQ	455
CSSGGPTLREWQQCGRAQ	456

表 13 報導有效濃度(以 ng/ml 為單位之 Pb EC50)，在該有效濃度下本發明之一些 TPO 模擬融合蛋白質基於活體外活性檢定使用表現人類 MPL 之鼠類 32D 細胞以如上所述之報導體檢定格式來證明肽體活性。此 TPO 活體外生物檢定為利用已經人類 mpl 受體轉染之鼠類 32D 細胞之 IL-3 依賴性純系的促有絲分裂檢定。此檢定更詳細地描述於 WO 95/26746 中。Fc 分子在肽之 N 末端或 C 末端融合。此表中的一些 TPO 模擬物係插入 Fc 環中(參見，例如 Fc 環-(SEQ ID

NO: X))，包含在串聯連接之兩個不同肽序列之N末端連接的Fc分子(參見，例如Fc-(SEQ ID NO:91)-(SEQ ID NO: 81))，或包含在相同肽之兩個串聯複本之N末端連接的Fc分子(參見，例如Fc-2X-(SEQ ID NO: 81))。

表 13-一些 TPO 模擬肽之活性

TPO模擬物	TPO模擬物中所使用之肽序列	Pb EC50 (ng/ml)
Fc環-(SEQ ID NO: 454)	CSSGGPTLREWQQCSRAQ (SEQ ID NO: 454)	0.28
Fc環-(SEQ ID NO: 455)	CSSGGPTLREWQQCQRAQ (SEQ ID NO: 455)	0.27
Fc環-(SEQ ID NO: 456)	CSSGGPTLREWQQCGRAQ (SEQ ID NO: 456)	2.31
SEQ ID NO: 9	CSSGGPTLREWQQCRMV (SEQ ID NO: 9)	0.44
SEQ ID NO: 11	CSWGGPTLKNWLQCVRAK (SEQ ID NO: 11)	4.01
Fc-(SEQ ID NO:91)-(SEQ ID NO: 81)	MWMEGPTLRHWLEARARY (SEQ ID NO: 91)- LDMEGPTLRHWLAARANG (SEQ ID NO: 81)	0.65
SEQ ID NO: 103	YMMEGPTLRHWLATRAGR (SEQ ID NO: 103)	0.79
Fc-(SEQ ID NO: 95)	THIEGPTLRHWLASRAKA (SEQ ID NO: 95)	1.04
SEQ ID NO: 117	SAIEGPTLRHWLAWRAML (SEQ ID NO: 117)	1.09
SEQ ID NO: 115	WMMEGPTLRHWLAARARY (SEQ ID NO: 115)	1.43
SEQ ID NO: 115	WMMEGPTLRHWLAARARY (SEQ ID NO: 115)	1.81
SEQ ID NO: 149	AWMEGPTLRHWLAARAAAY (SEQ ID NO: 149)	1.84
SEQ ID NO: 171	WPMEGPTLRHWLAARAAAR (SEQ ID NO: 171)	1.56
SEQ ID NO: 241	ICTEGCTLRLWLAERSRV (SEQ ID NO: 241)	1.83
SEQ ID NO: 139	DAIEGPTLRLWLEARRKQ (SEQ ID NO: 139)	1.89
SEQ ID NO: 128	YYLEGPTLRHWLAARAYL (SEQ ID NO: 128)	1.82
Fc-2x-(SEQ ID NO: 81)	LDMEGPTLRHWLAARANG (SEQ ID NO: 81)	2.56
SEQ ID NO: 123	WVMEGPTLRHWLAARASL (SEQ ID NO: 123)	2.08
SEQ ID NO: 225	LTMEGPTLRHWLAARATR (SEQ ID NO: 225)	3.10
SEQ ID NO: 163	HPIEGPTLRLWLAARARA (SEQ ID NO: 163)	2.80

表 14報導本發明之一些 TPO 模擬化合物之活體外及活體內活性。使用表現人類 MPL 之鼠類 32D 細胞以如上所述之報導體檢定格式來評估表 14 中所列出之構築體的活體外活性。此 TPO 活體外生物檢定為利用已經人類 mpl 受體轉染之鼠類 32D 細胞之 IL-3 依賴性純系的促有絲分裂檢定。此檢定更詳細地描述於 WO 95/26746 中。當慮及合理檢定變

異數時，構築體之活性經確定具可比性。

亦藉由以3、5、50、100或200 µg/kg之所提及構築體注射小鼠且接著經17天之時段觀測血小板數變化而使構築體經受活體內活性研究。"++++"之活體內活性指示高活性，而"+"之活體內活性指示低活性。使用此活體內檢定系統，表14所示之全部八種TPO模擬化合物似乎不可分辨。

Fc-(SEQ ID NO: 9) (M19A)指示在SEQ ID NO: 9之19位胺基酸處之M經A置換。Fc-(SEQ ID NO: 9) (R17V)指示在17位胺基酸處之R經V置換。因此，Fc-(SEQ ID NO: 9) (R17V/M19A)表示在SEQ ID NO: 9中存在兩個取代；17位處之R經V置換且19位處之M經A置換。表14中之Fc環(不對稱)(SEQ ID NO: 9)表示使用N末端之四個甘胺酸間隔基及C末端之兩個甘胺酸間隔基在位置L139/T140處將SEQ ID NO: 9插入Fc之環區中。表14中之Fc環(對稱)(SEQ ID NO: 9)表示使用N末端與C末端之兩個甘胺酸間隔基在位置L139/T140處將SEQ ID NO: 9插入Fc之環區中。

表14-活體外及活體內TPO模擬融合蛋白質活性

構築體	活體外 EC ₅₀ (pM)	活體外 EC ₅₀ (95% CI)	活體內
Fc-(SEQ ID NO: 9)	14.6	8.9 - 24.0	++++
Fc-(SEQ ID NO: 9) (M19A)	10.4	8.0-13.6	++++
Fc-(SEQ ID NO: 9) (R17V)	25.1	14.0-45.2	++++
Fc-(SEQ ID NO: 9) (R17V/M19A)	5.5	3.6-8.4	++++
Fc環(不對稱)(SEQ ID NO: 9)	12.7	9.1 - 17.7	++++
Fc環(對稱)(SEQ ID NO: 9)	13.7	10.1 - 18.5	++++
Fc環(不對稱R17V)	5.7	4.2 - 7.7	++++
Fc環(對稱R17V)	9.9	6.9 - 14.0	++++

表15進一步報導本發明之一些TPO模擬化合物之活體外活性。表15中之Fc環(不對稱)(SEQ ID NO: 9)表示使用N末端之四個甘胺酸間隔基在位置L139/T140處將SEQ ID NO: 9插入Fc之環區中。表15中之Fc環(不對稱)(SEQ ID NO: 243)表示使用N末端之四個甘胺酸間隔基及C末端之兩個甘胺酸間隔基在位置L139/T140處將SEQ ID NO: 243插入Fc之環區中。表15中之構築體名稱末端之後綴"-C"表示經純化之環狀形式(SEQ ID NO: 9中之半胱胺酸形成鏈內雙硫鍵)。表15中之構築體名稱末端之後綴"XL"表示經純化之交聯形式(SEQ ID NO: 9中之半胱胺酸形成鏈間雙硫鍵)。表15中之構築體名稱末端之後綴"-混合型"表示存在環狀及交聯形式之混合物。表15中之Fc環(對稱)(SEQ ID NO: 9或243或244)表示使用N末端之兩個甘胺酸間隔基及C末端之兩個甘胺酸間隔基在位置L139/T140處將SEQ ID NO: 9、243或244插入Fc之環區中。

32Dcl23/Mpl細胞之TPO依賴性增殖及初級人類CD34+祖細胞之分化用於量測TPO模擬化合物之活體外效能。在後一檢定中，選擇表現CD61表面標記之細胞的百分率作為量測巨核細胞分化之關鍵參數。對於兩種檢定，量測表示成相對於對於經充分表徵之陽性對照(Fc-2X-(SEQ ID NO: 337))所量測之峰值(細胞增殖或分化)的POC。在32Dcl23/Mpl增殖檢定中對每個分子進行至少三次測定，且在CD34+分化檢定中對每個分子在兩個獨立供體上進行至少三次測定。

CD34+液體培養檢定

以 100 ng/mL 重組人類幹細胞因子(rhSCF, Amgen, Inc.) 補充之 StemPro-34 無血清培養基係用作生長培養基。CD34+細胞獲自由 All Cells, Inc. 所提供之正常、G-CSF 動員供體。在使用 $5\text{-}20 \times 10^3$ 個 CD34+細胞/孔之 96 孔盤中進行所有實驗。

分別以 2 $\mu\text{g/mL}$ 及 0.6 $\mu\text{g/mL}$ 之濃度製備每一 TPO 模擬化合物(或肽體)之兩種溶液。自此等溶液中之每一者，對含有體積為 180 微升/孔 (20 μl 樣本至最終 200 μl) 之生長培養基的 96 孔組織培養盤進行 1:10 連續稀釋以獲得 200、60、20、6、2、0.6 及 0.2 ng/mL 之濃度曲線。接著，將來自每孔之 100 μl 轉移至另一 96 孔盤中且添加再懸浮於 SP34 培養基(以 100 ng/mL SCF 補充)中之 100 μl ($5\text{-}20,000$ 個 CD34+細胞)之細胞。測試分子之最終濃度為 100、30、10、3、1.0、0.3 及 0.1 ng/mL。

將組織培養盤在 5% CO_2 、100% 潮濕空氣中在 37°C 下培養 7 天。接著，在 96 孔盤中(根據 BD Biosciences 方案)用 2 微升 (0.1 微克)/孔 FITC-CD15 或 0.5 微升 (0.1 微克)/孔 APC-CD61 以及適當同型對照物將細胞染色。恰在分析前，將 1 μl (0.05 μg) 碘化丙啶添加至每一孔中以將死細胞染色。由適當 FSC/SSC 設閘法及碘化丙啶排除法來鑑別活細胞。在 FACSCalibur 流式細胞儀(Beckton Dickinson)上獲取資料。

32Dcl23/Mpl細胞增殖檢定

在 37°C 下、5% CO_2 中將 32Dcl23/Mpl 細胞培養於含有

10% FBS、PGS(100個單位/毫升盤尼西林G鈉(penicillin G sodium)、100 µg/mL硫酸鏈黴素、292 µg/mL L-麩胺鹽胺)及5 ng/mL鼠類IL-3之MEM中。由Beckman Coulter Vi-Cell XR儀器(Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA)證實大於80%之細胞成活力。

對於每一實驗而言，將32Dcl23/Mpl細胞在生長培養基中洗滌兩次，且以 1×10^6 個細胞/毫升使細胞小球再懸浮。以60,000個細胞/孔(60微升/孔)之細胞密度將細胞塗於96孔Costar圓底盤中。

將測試分子以1:3連續稀釋於生長培養基中以獲得40 ng/mL至0.01 ng/mL之劑量範圍。將60微升經稀釋之肽體添加至含有60 µL之60,000個細胞/孔之細胞盤中。將經處理之細胞在5% CO₂增濕恆溫箱中培育24小時。接著，根據製造商之說明書，用Promega CellTiter-Glo試劑(目錄號G7572)對於細胞增殖以代用標記量測細胞ATP。用分子裝置LMax³⁸⁴儀器(Molecular Devices Inc., Sunnyvale, CA)量測發光信號。

資料分析

基於前向散射/側向散射及碘化丙啶排除法對活細胞設閥，以FCS Express 3.0版軟體來計算表現CD61之細胞的百分率。以Spotfire DecisionSite 8.2.1版來繪製劑量回應。

統計分析

將資料標繪成平均值±SD。對於相關候選物而言，EC₅₀係以GraphPad Prism 4.01版套裝軟體使用以下S形劑量回

應方程式來計算：

$$Y = \min + (\max - \min) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X))})$$

其中 X 為濃度對數，且 Y 為回應值。

表 15-TPO 模擬融合蛋白質活性

構築體序列	關於 32Dcl23/ Mpl之EC ₅₀ (pM)	關於CD34+ 之EC ₅₀ (pM)
Fc環(不對稱)(SEQ ID NO: 9)	13	0.1
Fc環(對稱)(SEQ ID NO: 9)	15	2
Fc環(不對稱)(SEQ ID NO: 243)	6	5
Fc-(SEQ ID NO: 9) (M19A)	10	6
Fc-(SEQ ID NO: 9) (R17V/M19A)-C	5	6
Fc-(SEQ ID NO: 9) (R17V/M19A)-XL	9	5
Fc-(SEQ ID NO: 9) (R17V)-XL	15	5
Fc-(SEQ ID NO: 9) (R17V)-混合型	11	0.01
Fc-(SEQ ID NO: 9) (R17V)	25	3
Fc-(SEQ ID NO: 9)	15	5
Fc環(對稱)(SEQ ID NO: 243)	10	5
Fc環(對稱)(SEQ ID NO: 244)	12	0.6
Fc-2X-(SEQ ID NO: 337)(陽性對照)	15	4.5

亦已直接測試以上所列之一些 TPO 模擬物在小鼠活體內之生物活性(參見圖 4)。圖 4 中之血小板值表示成曲線下面積 (AUC) 或曲線積分。GraphPad Prism 4.1 統計軟體 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) 用於計算血小板值。此程式使用具有以下方程式之梯形法則：結果 $Y(i) = \text{結果 } Y(i-1) + 0.5[Y(i-1) + Y(i)][X(i) - X(i-1)]$ 。陽性對照 (Fc-2X-(SEQ ID NO: 337)) 為表 15 所示之實驗的相同陽性對照。一些 TPO 模擬肽及 TPO 模擬融合蛋白質與其他者相比對刺激小鼠中之血小板生成更為有效。

本發明現已充分加以描述，一般熟習此項技術者應顯而易見，在不脫離本文所陳述之本發明之精神及範疇的情況下可對其作出許多變化及修改。

【圖式簡單說明】

圖1A及圖1B展示可用於本發明之Fc融合化合物之人類IgG1的例示性Fc聚核苷酸及蛋白質序列(SEQ ID NO: 1為5'-3'閱讀之編碼股；SEQ ID NO: 2為3'-5'閱讀之互補股；且SEQ ID NO: 3為所編碼之胺基酸序列)。

圖2展示給予陽性對照或本發明之TPO模擬化合物(100 $\mu\text{g/kg}$)之小鼠的例示性血小板值。

圖3展示注射後六天給予陽性對照或本發明之TPO模擬化合物(100 $\mu\text{g/kg}$)之小鼠的例示性血小板值。

圖4展示注射後六天給予陽性對照或本發明之TPO模擬化合物(以3-200 $\mu\text{g/kg}$ 之劑量)之小鼠的例示性血小板值。

序列表

<110> 美商安美基公司
<120> 促血小板生成之化合物
<130> 01017/42314A
<140> 096122147
<141> 2007-06-20

<150> US 60/844,301
<151> 2006-09-13

<150> US 60/814,990
<151> 2006-06-19

<160> 456
<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 684
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1
atggacaaaa ctacacatg tccaccttgt ccagctccgg aactcctggg gggaccgtca 60

gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 120

acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 180

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 240

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 300

aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaacat ctccaagcc 360

aaagggcagc cccgagaacc acagggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc 420

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 480

gagtgggaga gcaatgggca gccggagAAC aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 540

tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag ctacaccgtg acaagagcag gtggcagcag 600

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 660

agccctctcc tgtctccggg taaa 684

<210> 2

<211> 684
<212> DNA
<213> 智人

<400> 2
tacctgtttt gagtgtgtac aggtggaaca ggtcgaggcc ttgaggaccc ccctggcagt 60
cagaaggaga agggggggtt tgggttcctg tgggagtact agagggcctg gggactccag 120
tgtacgcacc accacctgca ctcggtgctt ctgggactcc agttcaagtt gaccatgcac 180
ctgccgcacc tccacgtatt acggttctgt ttccggcgccc tcctcgtcat gttgtcgtgc 240
atggcacacc agtcgcagga gtggcaggac gtggtcctga ccgacttacc gttcctcatg 300
ttcacgttcc agaggttggt tcgggagggg cgggggtagc tcttttggtg gaggtttcgg 360
tttcccgtcg gggctcttgg tgtccacatg tgggacgggg gtagggccct actcgactgg 420
ttcttgggtcc agtcggactg gacggaccag ttccgaaga tagggtcgct gtagcggcac 480
ctcaccctct cgttacccgt cggcctcttg ttgatgttct ggtgcggagg gcacgacctg 540
aggctgccga ggaagaagga gatgtcgttc gagtggcacc tgttctcgtc caccgtcgtc 600
cccttgcaga agagtacgag gcactacgta ctccgagacg tgttggtgat gtgcgtcttc 660
tcggagaggg acagaggccc attt 684

<210> 3
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 3
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

50

55

60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

65707580

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

859095

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

100105110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

115120125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

130135140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

145150155160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165170175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

180185190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195200205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

210215220

Ser Pro Gly Lys

225

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 4

✓ Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly
1 5

•
• <210> 5
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 5

••• Gly Gly Gly Asn Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 6

Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly
1 5



<210> 7
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

• •
• • <220>
<223> 合成肽

<400> 7

Gly Pro Asn Gly
1

<210> 8

<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 8

Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Gln Arg Glu Trp Leu Gln Cys
1 5 10 15

Arg Arg Met Gln His Ser
20



<210> 9
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 9

Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys
1 5 10 15

Arg Arg Met Gln His Ser
20



<210> 10
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 10

Gln Gly Cys Ser Trp Gly Gly Pro Thr Leu Lys Ile Trp Leu Gln Cys
1 5 10 15

Val Arg Ala Lys His Ser
20

<210> 11
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 11

Gln Gly Cys Ser Trp Gly Gly Pro Thr Leu Lys Asn Trp Leu Gln Cys
1 5 10 15

Val Arg Ala Lys His Ser
20

<210> 12
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 12

Gln Gly Cys Ser Trp Gly Gly Pro Thr Leu Lys Leu Trp Leu Gln Cys
1 5 10 15

Val Arg Ala Lys His Ser
20

<210> 13
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 13

Gln Gly Cys Ser Trp Gly Gly Pro Thr Leu Lys His Trp Leu Gln Cys
1 5 10 15

Val Arg Ala Lys His Ser
20

<210> 14

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 14

Gln Gly Gly Cys Arg Ser Gly Pro Thr Asn Arg Glu Trp Leu Ala Cys
1 5 10 15

Arg Glu Val Gln His Ser
20

<210> 15

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 15

Gln Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Pro Leu Cys
1 5 10 15

Arg Gln Gly Arg His Ser
20

<210> 16

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 16

Gln Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro Thr Leu Arg Leu Trp Leu Leu Cys
1 5 10 15

Arg Gln Gly Arg His Ser
20

<210> 17
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 17

Gln Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro Thr Leu Arg Ile Trp Leu Leu Cys
1 5 10 15

Arg Gln Gly Arg His Ser
20

<210> 18
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 18

Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Gln Arg Glu Trp Leu Gln Cys
1 5 10 15

Arg Arg Met Gln His Ser
20

<210> 19
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 19

Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys
1 5 10 15

Arg Arg Met Gln His Ser
20

- <210> 20
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 20

Gln Gly Cys Ser Trp Gly Gly Pro Thr Leu Lys Ile Trp Leu Gln Cys
1 5 10 15

Val Arg Ala Lys His Ser
20

- <210> 21
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 21

Gln Gly Cys Ser Trp Gly Gly Pro Thr Leu Lys Asn Trp Leu Gln Cys
1 5 10 15

Val Arg Ala Lys His Ser
20

- <210> 22
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 22

Gln Gly Cys Ser Trp Gly Gly Pro Thr Leu Lys Leu Trp Leu Gln Cys
1 5 10 15

Val Arg Ala Lys His Ser
20

- <210> 23
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 23



Gln Gly Cys Ser Trp Gly Gly Pro Thr Leu Lys Ile Trp Leu Gln Cys
1 5 10 15

Val Arg Ala Lys His Ser
20

- <210> 24
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 24



Gln Gly Gly Cys Arg Ser Gly Pro Thr Asn Arg Glu Trp Leu Ala Cys
1 5 10 15

Arg Glu Val Gln His Ser
20

- <210> 25
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 25

Gln Gly Cys Ser Trp Gly Gly Pro Thr Leu Lys Leu Trp Leu Gln Cys
1 5 10 15

Val Arg Ala Lys His Ser
20

<210> 26
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 26

Gln Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Pro Leu Cys
1 5 10 15

Arg Gln Gly Arg His Ser
20

<210> 27
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 27

Gln Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Pro Leu Cys
1 5 10 15

Arg Gln Gly Arg His Ser
20

<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 28

Glu Thr Leu Xaa Gln Trp Leu
1 5

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 29

His Thr Leu Xaa Gln Trp Leu
1 5

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 30

Lys Thr Leu Xaa Gln Trp Leu
1 5

· <213> 人工序列

• <223> 合成肽

<210>	32
<211>	7
<212>	PRT
<213>	人工序列

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

```

<210>	33
<211>	7
<212>	PRT
<213>	人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 33

Pro Thr Leu Xaa Leu Trp Leu
1 5

<210> 34
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 34

Pro Thr Leu Xaa Glu Trp Phe
1 5

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 35

Pro Thr Leu Xaa His Trp Leu
1 5

<210> 36
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 36

Pro Ile Leu Xaa Glu Trp Leu
1 5



<210> 37
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 37



Lys Thr Leu Xaa Glu Trp Leu
1 5

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 38

Pro Thr Leu Xaa Leu Trp Leu
1 5

- <210> 39
- <211> 7
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 39

Pro Met Leu Xaa Glu Trp Leu
1 5

- <210> 40
- <211> 7
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 40

Pro Thr Leu Xaa Asn Trp Leu
1 5

- <210> 41
- <211> 7
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 41

Pro Pro Leu Xaa Glu Trp Leu
1 5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 42

Pro Thr Gln Xaa Glu Trp Gln
1 5

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 43

Pro Thr Leu Xaa Glu Trp Ser
1 5

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 44

Pro Thr Tyr Xaa Glu Trp Leu
1 5

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 45

Pro Thr Ala Xaa Gln Trp Leu
1 5

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 46

Pro Cys Leu Xaa Gln Trp Leu
1 5

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 47

Pro Thr Leu Xaa Phe Trp Leu
1 5

<210> 48

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 48

Pro Thr Gly Xaa Gln Trp Leu
1 5

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 49

Pro Thr Leu Xaa His Trp Leu
1 5

<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 50

Pro Ile Leu Xaa Ile Trp Leu
1 5

<210> 51
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 51

Pro Thr Leu Xaa Leu Trp Leu

1 5

<210> 52
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 52
Pro Met Leu Xaa Gln Trp Leu
1 5

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 53
Pro Thr Leu Xaa Asn Trp Leu
1 5

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 54

Pro Thr Pro Xaa Gln Trp Leu
1 5

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 55

Pro Thr Leu Xaa Gln Trp Gln
1 5

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 56

Pro Thr Leu Xaa Gln Trp Ser
1 5

<210> 57

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 57

Pro Thr Thr Xaa Gln Trp Thr
1 5

<210> 58
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 58

Pro Thr Leu Xaa Trp Trp Leu
1 5

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 59

Pro Thr Tyr Xaa Gln Trp Leu
1 5

<210> 60
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 60

Pro Thr Leu Xaa Glu Trp Phe
1 5

<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 61

Gly Thr Leu Xaa Glu Trp Leu
1 5

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 62

Pro Thr Leu Xaa His Trp Leu
1 5

<210> 63

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 63

Pro Ile Leu Xaa Glu Trp Leu
1 5

<210> 64

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 64

Pro Thr Leu Xaa Leu Trp Leu
1 5

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 65

Pro Thr Gln Xaa Glu Trp Leu
1 5

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 66

Pro Thr Leu Xaa Glu Trp Ser
1 5

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 67

Pro Thr Leu Xaa Phe Trp Phe
1 5

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 68

Gly Thr Leu Xaa Gln Trp Leu
1 5

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 69

Pro Thr Leu Xaa Ile Trp Leu
1 5

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

•

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可爲任何天然產生之胺基酸
<400> 72
```

<400> 78

Cys Glu Arg Glu Gly Pro Thr Leu Arg Cys Trp Leu Ala Thr Arg Glu
1 5 10 15

Gly Ser

<210> 79

<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 79

Trp Arg Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Trp Asp

<210> 80
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 80

Ala Asn Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Met Arg Ala
1 5 10 15

Arg Val

<210> 81
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 81

Leu Asp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Asn Gly

<210> 82

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 82

Trp Arg Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Trp Gly

<210> 83

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 83

Trp Ala Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu

<210> 84

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 84

.
- Lys Ser Met Glu Gly Pro Ser Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15
.
.
Gln Leu

<210> 85
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 85

Thr Lys Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Glu Leu

<210> 86
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 86

.
Pro Arg Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Leu Trp Leu Val Thr Arg Ala
1 5 10 15
.
.
Leu Ser

<210> 87
<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

·
· <400> 87
·
· Ile Tyr Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Asn Arg Ala
1 5 10 15

Ala Lys



<210> 88
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 88

Trp Pro Ile Glu Gly Ala Thr Leu Arg Gln Trp Leu Lys Ile Arg Ala
1 5 10 15

Gly Tyr



<210> 89
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

·
· <400> 89
·
· Arg Asn Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg Asn Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Gln His

<210> 90
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

. <220>
- <223> 合成肽

. <400> 90
.

Asn Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Leu Trp Leu Ser Glu Arg Ala
1 5 10 15

Lys Lys



<210> 91
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 91

Met Trp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg Tyr



<210> 92
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

. <220>
- <223> 合成肽

. <400> 92
.

Tyr Gly Ile Asp Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg Tyr

<210> 93

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 93

Arg Ile Ile Asp Gly Gln Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Gly Ala
1 5 10 15

Asp Pro

<210> 94

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 94

Asn Gly Arg Asp Gly Pro Thr Val Arg His Arg Leu Ala Gly Arg Ala
1 5 10 15

Gln Lys

<210> 95

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

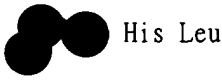
<400> 95

Thr His Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Ile Trp Leu Ala Ser Arg Ala
1 5 10 15

Lys Ala

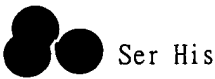
- <210> 96
 - <211> 18
 - <212> PRT
 - <213> 人工序列
- <220>
 - <223> 合成肽
- <400> 96

Lys Gly Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15



- <210> 97
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽
- <400> 97

Gln Arg Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15



- <210> 98
 - <211> 18
 - <212> PRT
 - <213> 人工序列
- <220>
 - <223> 合成肽
- <400> 98

Lys Asp Thr Glu Val Thr Ala Pro Arg Leu Trp Met Val Ala Ser Val
1 5 10 15

Asp Glu

- . <210> 99
- . <211> 18
- . <212> PRT
- . <213> 人工序列
- . <220>
- . <223> 合成肽
- . <400> 99

Glu Asn Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15



His Glu

- <210> 100
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽
- <400> 100

Ser Trp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Met Asn Arg Ala
1 5 10 15



Thr Tyr

- . <210> 101
- . <211> 18
- . <212> PRT
- . <213> 人工序列
- . <220>
- . <223> 合成肽
- . <400> 101

Ser Met Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala

1 5 10 15

Lys Asp

<210> 102
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 102

Gln Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Leu Trp Leu Ala Ala Arg Thr
1 5 10 15

His Pro

<210> 103
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 103

Tyr Met Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Thr Arg Ala
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 104
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 104

Gly Asn Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Asn Glu
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 105
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 105

Asn Arg Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Glu Arg Ala
1 5 10 15

Gly Ser

<210> 106
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 106

Asn Met Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Val
1 5 10 15

Ala Ala

<210> 107
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 107

Ser Pro Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Gln Leu Cys Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Lys

<210> 108

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 108

Val Gln Met Glu Gly Thr Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Glu Arg Ala
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 109

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 109

Lys Arg Lys Asp Gly His Arg Pro Arg Gln Trp Leu Ala Pro Leu Ala
1 5 10 15

Cys Lys

<210> 110

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 110

Glu Met Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Glu Lys

<210> 111
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 111

Asn Met Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Glu Arg Ala
1 5 10 15

Ser Gln

<210> 112
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 112

Lys Leu Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Tyr Arg Ala
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 113
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 113

Tyr Met Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Leu Val

<210> 114

<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 114

Gly Asn Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Leu Leu

<210> 115
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 115

Trp Met Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg Tyr

<210> 116
<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 116

Thr Asp Arg Gly Gly Tyr Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu

<210> 117
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 117

Ser Ala Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Trp Arg Ala
1 5 10 15

Met Leu

<210> 118
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 118

Arg Ala Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Cys Leu Ala Ala Gly Ala
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 119
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 119

Val Lys Arg Lys Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Trp Ala
1 5 10 15

Phe Pro

<210> 120
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 120

Thr Cys Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Glu Gly

<210> 121
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 121

Trp Phe Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Tyr Arg

<210> 122
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 122

Ala Asp Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Leu Val

<210> 123
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 123

Trp Val Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Ser Leu

<210> 124
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 124

Pro Pro Gly Asp Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg Met

<210> 125
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 125

Asp Phe Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Arg Val Asp Ala Arg Ala
1 5 10 15



His Tyr

<210> 126
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 126

Arg Trp Ile Glu Gly Pro Thr Gln Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15



Tyr Phe

<210> 127
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 127

Ile Arg Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ser Arg Ala
1 5 10 15

Glu Ile

- <210> 128
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽
- <400> 128

Tyr Tyr Leu Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Tyr Leu

- <210> 129
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽
- <400> 129

Gly Val Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Ala Gln

- <210> 130
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽
- <400> 130

Gly Ala Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg Cys Trp Leu Ala Ala Ser Asp

1 5 10 15

Glu Lys

<210> 131
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 131

Ser Val Ile Asp Gly Pro Thr Leu Arg Gln Arg Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg Tyr

<210> 132
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 132

Gly Gly Ile Glu Arg Pro Thr Leu Arg His Cys Leu Ala Ala Arg Pro
1 5 10 15

Thr Ser

<210> 133
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 133

Thr Lys Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Trp Arg Ala
1 5 10 15

Ala Tyr

<210> 134
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 134

Leu Lys Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg Asn Trp Leu Ala Trp Arg Ala
1 5 10 15

Phe Gln

<210> 135
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 135

Gly Leu Val Glu Gly Pro Thr Leu Arg Phe Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Ala Glu

<210> 136
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 136

Gly Leu Thr Asp Gly Pro Asn Leu Arg His Cys Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Pro Ile

<210> 137
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 137

Asp Arg Asn Lys Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

His Ala

<210> 138
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 138

Ala Ser Met Val Gly Pro Lys Leu Arg His Gly Leu Ala Ala Val Ala
1 5 10 15

Lys Lys

<210> 139
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 139

Asp Ala Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Leu Trp Leu Glu Ala Arg Arg
1 5 10 15

Lys Gln

<210> 140
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 140

Asn Ile Ile Lys Arg Ala Thr Asp Arg Glu Trp Leu Asp Ala Arg Thr
1 5 10 15

Ala Leu

<210> 141
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 141

Gly Asp Asn Glu Gly Pro Ser Pro Arg Val Cys Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu

<210> 142

<211> 18
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 142

Glu Phe Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ser Arg Ala
1 5 10 15

Arg Val

<210> 143

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 143

Trp Gly Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Gly
1 5 10 15

Lys Arg

<210> 144

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 144

Arg Trp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Glu Arg Ala
1 5 10 15

Met Leu

<210> 145

<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 145

Leu Met Val Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Trp
1 5 10 15

Arg Met

<210> 146
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 146

Asn Tyr Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Lys Leu

<210> 147
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 147

Thr Trp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg Leu Trp Leu Met Ala Arg Ala
1 5 10 15

Leu Tyr

<210> 148
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

.
.
<220>
.
<223> 合成肽

.
.
<400> 148

Gln Tyr Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Ala Leu



<210> 149
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 149

Ala Trp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Ala Tyr



<210> 150
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

.
.
<220>
.
<223> 合成肽

.
.
<400> 150

Lys Gln Phe Glu Gly Pro Pro Met Arg Arg Ser Leu Ala Gly Val Asn
1 5 10 15

Thr Pro

<210> 151
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 151

Ala Leu Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Arg Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Ala Gln

<210> 152
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 152

Ala Arg Met Lys Gly Thr Thr Leu Arg Gln Trp Val Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Phe Val

<210> 153
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 153

Asp Lys Ile Glu Ile Pro Thr Val Gln Leu Arg Arg Ala Ala Tyr Ala
1 5 10 15

Cys Gln

<210> 154
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 154

Tyr Arg Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

 Gly Val

<210> 155
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 155

Ala Leu Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

 Leu Met

<210> 156
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 156

Ile Trp Ala Gly Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Ala Leu

- <210> 157
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 157

Gly Trp Val Asp Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg Met

- <210> 158
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 158

Ala Arg Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Lys Met

- <210> 159
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 159

Glu Ser Met Glu Gly Ala Ser Gln Arg His Cys Met Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 160
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 160

Met Pro Val Asp Gly Pro Val Leu Arg Thr Trp His Ala Ala Gln Ala
1 5 10 15

Ile Glu

<210> 161
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 161

Leu Glu His Asn Arg Pro Leu Thr Asn Pro Ile Pro Lys Pro Arg Thr
1 5 10 15

Pro Ile Arg Pro
20

<210> 162
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 162

Thr Thr Met Glu Asp Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Thr Gly Ala
1 5 10 15

Pro Thr

- <210> 163
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽

<400> 163

His Pro Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Leu Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg Ala

- <210> 164
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽

<400> 164

Phe Pro Met Glu Gly Thr Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Val
1 5 10 15

Gln Met

- <210> 165
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽

<400> 165

Arg Gly Met Asn Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Glu Glu Ser Ala
1 5 10 15

Lys Asp

<210> 166
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 166

Asp Gln Met Glu Gly Ser Met Val His Gln Trp Leu Ala Arg His Val
1 5 10 15

Trp Gly

<210> 167
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 167

Arg Asn Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Thr Tyr

<210> 168
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 168

Asp Gly Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg Leu Trp Met Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Gly Glu

<210> 169
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 169

Ala Ser Met Tyr Gly Pro Thr Val Ser Gln Arg Leu Ala Ala Arg Thr
1 5 10 15

Arg Gly

<210> 170
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 170

Pro Met Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Leu Arg

<210> 171
<211> 18
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 171

Trp Pro Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Ala Arg

<210> 172

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 172

Val Gln Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Gly Arg Ala
1 5 10 15

Pro Asn

<210> 173

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 173

His Gly Ile Glu Gly Pro Thr His Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Asp Ile

<210> 174

<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 174

Gly Met Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Met Leu



<210> 175
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 175

His Asp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Leu Arg Ala
1 5 10 15

Thr Gly



<210> 176
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 176

Asp Asn Met Glu Arg Thr Arg Arg Arg His Ser Leu Ala Ala His Phe
1 5 10 15

Met Leu

<210> 177
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 177

Arg Asn Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Asp Arg

<210> 178
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 178

Trp Lys Phe Glu Gly Phe Thr Leu Arg Gln Trp Leu Thr Ala Arg Ala
1 5 10 15

Phe Gly

<210> 179
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 179

Arg Gly Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Arg Leu Val Glu Arg Ala
1 5 10 15

Gln Met

<210> 180
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 180

Asp Val Met Glu Gly Thr Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Cys Arg Ala
1 5 10 15

Leu Met

<210> 181
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 181

Arg Lys Met Glu Arg Ala Thr Leu Arg Gln Trp Leu Thr Ala Arg Ala
1 5 10 15

Asn Met

<210> 182
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 182

Gly Thr Lys Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Pro Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Asn Glu

<210> 183
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 183

Cys Ala Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15



Ala Thr

<210> 184
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 184

Leu Thr Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Arg Ala Arg Ala
1 5 10 15



Tyr Ala

<210> 185
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 185

Met Thr Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Phe Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Asp Thr

- - <210> 186
 - <211> 18
 - <212> PRT
 - <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 186

Ser Pro Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Ser Ala Ala Gly Arg Pro
1 5 10 15

Trp Gly

<210> 187
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 187

Val His Met Glu Asp Pro Thr Leu Arg His Gly Asn Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Ala Glu

- - - <210> 188
 - <211> 18
 - <212> PRT
 - <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 188

Tyr Pro Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg His

<210> 189
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 189

Gly Lys Thr Gln Gly Pro Lys Gln Leu Lys Trp Gln Val Gly Ser Ser
1 5 10 15

Leu Pro

<210> 190
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 190

Gly Glu Met Glu Gly Pro Thr Leu Leu His Trp Arg Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Met Gln

<210> 191
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 191

Ile Asn Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg Leu Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Ala Ala

<210> 192
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 192

Phe Arg Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Asn Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Ala Lys

<210> 193
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 193

Gly Arg Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

His Pro

<210> 194
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 194

Val Leu Ile Gln Gly His Thr Val Arg Asn Cys Met Val Ala Arg Val
1 5 10 15

Asp Ala

<210> 195
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 195

Asp Trp Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Leu Tyr

<210> 196
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 196

Ser Trp Thr Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg Asn

<210> 197
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 197

Arg Glu Leu Glu Gly Pro Thr Leu Arg Leu Trp Leu Val Glu Arg Ala
1 5 10 15

Arg Met

<210> 198

<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 198

Val Ser Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg Asn Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg Met

<210> 199
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 199

Thr Thr Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Thr Arg Ala
1 5 10 15

Val Asp

<210> 200
<211> 18
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 200

Ala Lys Leu Glu Gly Pro Thr Leu Arg Leu Trp Leu Ala Glu Arg Ala
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 201

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 201

Ala Arg Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg Tyr

<210> 202

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 202

Asn Ile Met Asp Gly Pro Ala Leu Arg His Trp Leu Pro Ala Arg Ala
1 5 10 15

Ile Gln

<210> 203

<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 203

Asn Met Ile Gly Gly Pro Thr Leu Gly His Arg Leu Ala Asp Pro Ala
1 5 10 15

Ile Gln

<210> 204
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 204

Val Trp Met Glu Gly Ala Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Leu Ile

<210> 205
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 205

Arg Val Met Glu Gly Pro Thr Leu Leu Gln Arg Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg Ser

<210> 206
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 206

Gln Pro Met Asp Glu Pro Ala Arg Arg Gln Trp Leu Ser Ala Arg Ala
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 207
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 207

Ala Trp Thr Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Gly
1 5 10 15

Arg Ser

<210> 208
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 208

Ala Thr Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Ala Leu

<210> 209
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 209

Gly Arg Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Leu Phe

<210> 210
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 210

Glu Asn Met Gln Gly Arg Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Asp
1 5 10 15

Tyr Phe

<210> 211
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 211

Lys Gly Val Glu Gly Pro Thr Leu Arg Leu Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Leu Met

<210> 212
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 212

Val Glu Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15



Ser Val

<210> 213
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 213

Ala Phe Ile Glu Gly Pro Thr Leu Lys Asn Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15



Ile Met

<210> 214
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 214

Thr Val Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ser
1 5 10 15

Arg Ser

- <210> 215
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽
- <400> 215



Ala His Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Thr Arg Ala
1 5 10 15

Lys Met

- <210> 216
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽
- <400> 216



Lys Asp Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Asn Tyr

- <210> 217
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽
- <400> 217

Arg Ile His Asp Gly Arg Lys Leu Arg Gln Trp Leu Thr Val Arg Asp
1 5 10 15

Thr Met

<210> 218
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 218



Lys Pro Ile Glu Gly Pro Thr Leu Lys Leu Trp Leu Ala Glu Arg Met
1 5 10 15

Ala Ala

<210> 219
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 219



Ala Lys Asp Val Gly Thr Arg Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Gly Ala
1 5 10 15

Arg Ala

<210> 220
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 220

Gln Ser Gln Glu Gly Pro Thr Leu Arg Leu Trp Leu Ala Glu Arg Ala
1 5 10 15

Lys Trp

<210> 221
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 221

Met Tyr Thr Glu Gly Ala Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg Ile

<210> 222
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 222

Pro Lys Met Glu Gly Pro Thr Arg Arg Thr Arg Leu Ala Asp Arg Ser
1 5 10 15

Thr Ser

<210> 223
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 223

Asn Val Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Tyr Arg Ala
1 5 10 15

Arg Met

<210> 224

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Sythetic peptide

<400> 224

Thr Trp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Leu Gly

<210> 225

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 225

Leu Thr Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Thr Arg

<210> 226

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 226

Tyr Thr Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Leu His

<210> 227
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synethetic peptide

<400> 227

Asn Glu Met Glu Gly Ala Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Lys Trp

<210> 228
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 228

Phe Ser Lys Glu Gly Ala Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 229
<211> 18
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 229

Ser Asn Gly Val Cys Arg Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Glu Glu

<210> 230

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 230

Lys Gly Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg Asn Trp Leu Ala Glu Arg Ala
1 5 10 15

Met Leu

<210> 231

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 231

Gln Asp Met Val Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Arg Leu

<210> 232

<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 232

Tyr Ser His Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Leu Leu

<210> 233
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 233

Gly Val Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Met
1 5 10 15

Lys Val

<210> 234
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 234

Met His Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Thr Arg Ala
1 5 10 15

Leu Ile

<210> 235
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 235

Cys Arg Ser Glu Gly Pro Thr Leu Arg Cys Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Gly Tyr

<210> 236
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 236

Met Cys Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Gln Val Cys Arg Val
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 237
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 237

Cys Arg Val Glu Gly Pro Ser Gln Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

Cys Trp

<210> 238
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 238

Cys Thr Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15



Cys Ile

<210> 239
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 239

Cys Gln Val Asp Gly Pro Thr Val Arg His Cys Arg Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15



Gly Leu

<210> 240
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 240

Cys Asp Met Ala Gly Ala Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Cys Arg Ser
1 5 10 15

Gly Thr

- <210> 241
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 241

Ile Cys Thr Glu Gly Cys Thr Leu Arg Leu Trp Leu Ala Glu Arg Ser
1 5 10 15



Arg Val

- <210> 242
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 242

Cys Gly Met Glu Gly Pro Ala Leu Arg Gln Trp Leu Ala Cys Arg Ala
1 5 10 15



Val Asp

- <210> 243
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 243

Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys

1 5 10 15

Val Arg Met Gln His Ser
20

<210> 244
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 244

Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln His Ser
20

<210> 245
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 245

Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys
1 5 10 15

Val Arg Ala Gln His Ser
20

<210> 246
<211> 56
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 246

Ile Glu Gly Gln Ser Trp Glu Phe Glu Asn Asp Arg Val Pro Ala His
1 5 10 15

Ser Leu Glu Arg Val Leu Leu Leu Arg Arg Val Pro Thr Glu Pro Ser
20 25 30

Gly Pro Ser Ile Cys Ala Gln Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp
35 40 45

Gln Glu Cys Ile Asn Gly His Ser
50 55



<210> 247
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 247

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Lys Cys Arg Asn Met His
1 5 10 15

Ser



<210> 248
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 248

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Lys Leu Arg Arg Val His
1 5 10 15

Ser

<210> 249
<211> 52
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 249

Ile Glu Gly Glu Pro Val Ser Asp Gly Lys Arg Arg Pro Arg Val His
1 5 10 15

Ser Leu Glu Arg Val Asp Ala Val His Ala Lys Val Gly Pro Ser Ile
20 25 30

Cys Ala Gln Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Lys Cys Lys
35 40 45

Arg Ala His Ser
50

<210> 250
<211> 56
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 250

Ile Glu Gly Arg Trp Pro Pro Pro Gln Phe Pro Val Thr Gln Gln His
1 5 10 15

Ser Leu Glu Arg Val Gly Arg Pro Pro Pro Ser Val Glu Leu Pro Arg
20 25 30

Pro Thr Phe Val Cys Ala Gln Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp
35 40 45

Gln Arg Cys Leu Arg Glu His Ser
50 55

<210> 251

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 251

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Arg Trp Arg Leu Leu His
1 5 10 15

Ser



<210> 252
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 252

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Ala Trp Arg Lys Lys His
1 5 10 15

Ser



<210> 253
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 253

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Arg Trp Arg Lys Met His
1 5 10 15

Ser

<210> 254
<211> 56
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 254

Ile Glu Gly Arg Trp Pro Pro Pro Gln Phe Pro Val Thr Glu His His
1 5 10 15

Ser Leu Glu Arg Val Gly Arg Arg Pro Pro Asn Ala Gln Met Pro Gln
20 25 30

Ser Ile Phe Ile Cys Gly Gln Asn Glu Gly Pro Thr Phe Gln Tyr Cys
35 40 45

Gln Arg Cys Leu Arg Glu His Ser
50 55

<210> 255
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 255

Ile Glu Gly Trp Trp Trp Gln Phe Tyr Phe His Ala Lys Glu Asp His
1 5 10 15

Ser

<210> 256
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 256

Pro Ser Ile Cys Ala Gln Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln
1 5 10 15

Thr Cys Met Arg Ala His Ser
20

<210> 257
<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 257

Ile Glu Gly Tyr Val Gly Gly Pro Tyr Glu Gln Thr Asn Ser Leu Glu
1 5 10 15

Arg Val Pro Pro Thr Leu Ala Trp Lys Tyr Gly Pro Arg Thr Pro Ser
20 25 30

Ile Cys Ala Gln Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Gln Cys
35 40 45

Leu Ser Asp His Ser
50

<210> 258
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 258

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Gly Arg Ser Lys Arg His
1 5 10 15

Ser

<210> 259
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 259

Ile Glu Gly Trp Pro Trp Gln Leu Tyr Val His Pro Glu Gly Glu His
1 5 10 15

Ser

<210> 260
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 260

Ile Glu Gly Trp Trp Trp Gln Leu Tyr Phe His Ala Lys Asp Asp His
1 5 10 15

Ser

<210> 261
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 261

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Lys Leu Arg Arg Ser His
1 5 10 15

Ser

<210> 262
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 262

Ile Glu Gly Trp Trp Trp Gln Phe Tyr Phe His Pro Lys Glu Asp His
1 5 10 15



<210> 263
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 263

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Lys Ser Arg Thr Lys His
1 5 10 15



<210> 264
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 264

Ile Glu Gly Trp Thr Trp Gln Phe Tyr Val His Pro Lys Gly Asp His
1 5 10 15

Ser

- <210> 265
- <211> 17
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 265

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Ala Ala Arg Met His His
1 5 10 15



Ser

- <210> 266
- <211> 17
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 266

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Ala Cys Leu His Ser His
1 5 10 15



Ser

- <210> 267
- <211> 17
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 267

Ile Glu Gly Trp Ser Trp Gln Phe Tyr Ala His Pro Gln Gly Asp His
1 5 10 15

Ser

<210> 268
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 268

Ile Glu Gly Pro Ser Phe Thr Pro Trp Phe His Glu Arg Arg Ser His
1 5 10 15

Ser

<210> 269
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 269

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Trp Leu Arg Arg His His
1 5 10 15

Ser

<210> 270
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 270

Ile Glu Gly Trp Trp Trp Gln Phe Tyr Val His Ala Lys Gly Asp His

1 5 10 15

Ser

<210> 271
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 271



Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Val Trp Arg Asn Arg His
1 5 10 15

Ser

<210> 272
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 272



Ile Glu Gly Gln Ser Trp Leu Arg Arg Leu His Trp Lys Glu Glu His
1 5 10 15

Ser

<210> 273
<211> 51
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 273

Ile Glu Gly Trp Pro Trp Gln Phe Tyr Ala Leu Ser Arg Glu Ser Gly
1 5 10 15

Thr Ser Pro Ser Ser Ala Ala Arg Thr Ser Ser Tyr Leu Arg Ser Cys
20 25 30

Ala Gln Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Ile Cys Lys Asp
35 40 45

Gln His Ser
50



<210> 274
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 274

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Lys Trp Arg Lys Thr His
1 5 10 15

Ser



<210> 275
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 275

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Tyr Trp Arg Ala Lys His
1 5 10 15

Ser

<210> 276
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 276

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Val Arg Gln Lys Thr His
1 5 10 15

Ser

<210> 277
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 277

Ile Glu Gly Trp Ser Trp Gln Phe Tyr Phe His Ala Lys Gly Asp His
1 5 10 15

Ser

<210> 278
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 278

Ile Glu Gly Arg Thr Trp Gln Leu Tyr Phe His Ala Lys Glu Glu His
1 5 10 15

Ser

<210> 279
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 279

Ile Glu Gly Trp Ser Trp Gln Phe Tyr Ala His Pro Gln Gly Asp His
1 5 10 15



Ser

<210> 280
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 280

Ile Glu Gly Trp Pro Arg Gln Leu Tyr Ala His Ala Lys Glu Asp His
1 5 10 15



Ser

<210> 281
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 281

Ile Glu Gly Trp Trp Trp Gln Phe Tyr Ala His Pro Gln Gly Asp His
1 5 10 15

Ser

- <210> 282
- <211> 17
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽
- <400> 282

Ile Glu Gly Trp Ser Trp Gln Phe Tyr Ala His Pro Gln Gly Asp His
1 5 10 15



Ser

- <210> 283
- <211> 17
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽
- <400> 283

Ile Glu Gly Trp Ser Trp Gln Phe Tyr Ala His Pro Gln Gly Asp His
1 5 10 15



Ser

- <210> 284
- <211> 51
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽
- <400> 284

Ile Glu Gly His Gly Ser Gln Lys Pro Thr Ala Ala Arg Ala Leu Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Ser Leu Thr Thr Arg Thr Arg Thr Thr Ser Ile Cys Ala
20 25 30

Gln Gln Asp Met Val Gly Pro Thr Ile Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
35 40 45

Ala Cys Ile
50

<210> 285
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 285

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Glu Gln Trp Gln His Trp Arg Arg Gly His
1 5 10 15

Ser

<210> 286
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 286

Ile Glu Gly Trp Ile Trp Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 287
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 287

Ile Glu Gly Trp Ile Trp Arg Pro Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 288

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 288

Ile Glu Gly Tyr Trp Trp Tyr Ala Ser Trp Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 289

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 289

Ile Glu Gly Trp Pro Trp Gln Phe Tyr Ala His Pro Gln Gly Asp His
1 5 10 15

Ser

<210> 290

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 290

Ile Glu Gly Trp Val Trp Cys Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 291
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 291

Ile Glu Gly Pro Thr Leu His Glu Trp Leu Arg Trp Leu Arg Gln His
1 5 10 15

Ser

<210> 292
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 292

Ile Glu Gly Trp Val Trp Arg Pro Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 293
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 293

Ile Glu Gly Trp Val Trp Cys Pro Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 294

Ile Glu Gly Glu Ala Leu Val Phe Trp Trp Arg Val Arg Gly Gly His
1 5 10 15

Ser

<210> 295
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 295

Ile Glu Gly Trp Val Trp Cys Pro Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 296
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 296

Ile Glu Gly Trp Val Trp Trp Pro Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 297
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 297

Ile Glu Gly Trp Thr Trp Gln Phe Tyr Ala Leu Pro Arg Gly Asp His
1 5 10 15

Ser

<210> 298
<211> 51
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 298

Ile Glu Gly Trp Pro Trp Gln Phe Tyr Ala Leu Ser Arg Glu Ser Gly
1 5 10 15

Thr Ser Pro Ser Ser Ala Ala Arg Thr Ser Ser Tyr Leu Arg Ser Cys
20 25 30

Ala Gln Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Ile Cys Lys Asp
35 40 45

Gln His Ser
50

<210> 299
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 299

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Arg Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 300
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 300

Ile Glu Gly Trp Ser Trp Gln Phe Tyr Ala His Pro Lys Gly Asp His
1 5 10 15

Ser

<210> 301
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 301

Ile Glu Gly Trp Val Trp Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 302
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 302

Ile Glu Gly Arg His Tyr Gln Lys Trp Pro Ala Arg Arg Leu Gly His
1 5 10 15

Ser

<210> 303
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 303

Ile Glu Gly Phe Val Gly Thr Val Asp Trp Arg Gln Gly Arg Pro His
1 5 10 15

Ser

<210> 304
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 304

Ile Glu Gly Gln Glu Pro Thr Arg Leu Arg Leu Gln Met Asp Arg His
1 5 10 15

Ser

<210> 305
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 305

Ile Ala Gln Val Arg Met Leu Gly Arg Phe Thr Leu Leu Val Leu Ser
1 5 10 15

Arg Ala Arg Ala Ala Ser Thr Gln Leu Ser Phe Gln His Ser Ile Cys
20 25 30

Ala Gln Ile Glu Gly Gly Ala Gln Thr Gln Trp Asp Ala Ala Arg Ala
35 40 45

<210> 306
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 306

Ile Glu Gly Glu Ile Trp Ala Gly Pro Gly Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 307

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 307

Ile Glu Gly Glu Ala Leu Val Phe Trp Trp Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 308

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 308

Ile Glu Gly Ser Tyr Arg Glu Arg Gln Gln Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 309

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 309

Ile Glu Gly Trp Val Trp Arg Pro Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 310
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 310

Ile Glu Gly Trp Asn Pro Trp Arg Gly Ala Ala Ser Arg Val
1 5 10

<210> 311
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 311

Ile Glu Gly Trp Thr Arg Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 312
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 312

Ile Glu Gly Trp Val Trp Arg Pro Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 313
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 313

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Ala Met Arg Arg His Ser

1 5 10 15

<210> 314
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 314

Ile Glu Gly Met Val Lys Leu Gly Val Ile Arg Leu Leu Val Leu
1 5 10 15

<210> 315
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 315

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Ala Trp Arg Arg Trp His
1 5 10 15

Ser

<210> 316
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 316

Ile Glu Val Trp Gln Ser His Trp Tyr Gln Ala Ala Arg Ala Leu Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Ser Arg Leu Leu Pro Met Arg Pro Pro Pro Ser Ile Cys
20 25 30

Ala Gln Ile Glu Gly Pro Thr Leu Pro Gln Arg Met Ala Ala Arg Ala
35 40 45

<210> 317
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 317

Ile Glu Gly Trp Thr Trp Gln Phe Tyr Ala His Pro Gln Gly Asp His
1 5 10 15

Ser

<210> 318
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 318

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Ala Leu Arg Lys Arg His
1 5 10 15

Ser

<210> 319
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 319

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Lys Leu Arg Leu Gly His
1 5 10 15

Ser

<210> 320
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 320

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Leu Met Gly Phe Pro His
1 5 10 15

Ser

<210> 321
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 321

Ile Glu Gly Trp Ile Trp Arg Gln Trp Leu Met Gln Thr Leu Trp His
1 5 10 15

Ser

<210> 322
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 322

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Ala Met Arg Lys Asn His

1 5 10 15

Ser

<210> 323
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 323

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Lys Trp Arg Leu Ser His
1 5 10 15

Ser

<210> 324
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 324

Ile Glu Gly Trp Gln Glu Gly Arg Gln Ser Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 325
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 325

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Arg Trp Leu Lys Tyr His
1 5 10 15

Ser

- <210> 326
- <211> 56
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 326

Ile Glu Gly Asn Tyr Trp Phe Trp Gln Gln Val Gly Gln Glu Asn Thr
1 5 10 15

Leu Ser Arg Glu Trp Ile Gln Thr Leu Gly Gln Lys Tyr Trp Tyr Arg
20 25 30

Pro Pro Ser Ile Cys Ala Gln Ile Glu Gly Trp Ser Arg His Gln His
35 40 45

Tyr Ser Ala Met Ser Gly His Ser
50 55

- <210> 327
- <211> 17
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 327

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Leu Trp Arg Leu Gln His
1 5 10 15

Ser

- <210> 328
- <211> 17
- <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 328

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Met Leu Arg Arg His His
1 5 10 15

Ser

<210> 329

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 329

Ile Glu Gly Pro Thr Phe Lys Gln Trp Gln Arg Leu Arg Lys Asn His
1 5 10 15

Ser

<210> 330

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 330

Ile Glu Gly Leu Leu Ser Gln Leu Trp Gln Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 331

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 331

Ile Glu Gly Pro Ser Leu Pro Glu Trp Leu His Val Trp Arg His His
1 5 10 15

Ser

<210> 332
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 332

Ile Glu Gly Pro Thr Leu His Glu Trp Leu Ala Glu Arg Arg Lys His
1 5 10 15

Ser

<210> 333
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 333

Ile Glu Gly Pro Thr Leu His Glu Trp Leu Ala Leu Leu Arg Ser His
1 5 10 15

Ser

<210> 334
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 334

Ile Glu Gly Pro Thr Leu His Glu Trp Leu Ala Gln Arg Arg Glu His
1 5 10 15

Ser

<210> 335

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 335

Ile Glu Gly Pro Thr Leu His Glu Trp Leu Leu Tyr Arg Arg Ala His
1 5 10 15

Ser

<210> 336

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 336

Ile Glu Gly Pro Thr Leu His Glu Trp Leu Arg Gln Arg Arg Gln His
1 5 10 15

Ser

<210> 337

<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 337

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 338
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 338

Tyr Ser His Cys Ala Gln Gly Ala Val Pro Gln Gly Pro Thr Leu Lys
1 5 10 15

Gln Trp Leu Leu Trp Arg Arg Cys Ala His Ser Leu Glu Thr Val Glu
20 25 30

Ser

<210> 339
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 339

Tyr Ser His Cys Ala Gln Gly Tyr Cys Asp Glu Gly Pro Thr Leu Lys
1 5 10 15

Gln Trp Leu Val Cys Leu Gly Leu Gln His Ser Leu Glu Thr Val Glu
20 25 30

Ser

<210> 340
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 340

Tyr Ser His Cys Ala Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg
1 5 10 15

Glu Trp Leu Gln Cys Arg Arg Met Gln His Ser Leu Glu Thr Val Glu
20 25 30

Ser

<210> 341
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 341

Tyr Ser His Cys Ala Gln Gly Cys Ser Trp Gly Gly Pro Thr Leu Lys
1 5 10 15

Gln Trp Leu Gln Cys Val Arg Ala Lys His Ser Leu Glu Thr Val Glu
20 25 30

Ser

<210> 342
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 342

Tyr Ser His Cys Ala Gln Gly Gly Cys Arg Ser Gly Pro Thr Leu Arg
1 5 10 15

Glu Trp Leu Ala Cys Arg Glu Val Gln His Ser Leu Glu Thr Val Glu
20 25 30

Ser

<210> 343
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 343

Tyr Ser His Cys Ala Gln Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro Thr Leu Arg
1 5 10 15

Gln Trp Leu Leu Cys Arg Gln Gly Arg His Ser Leu Glu Thr Val Glu
20 25 30

Ser

<210> 344
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 344

Ala Gly Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser
1 5 10 15

Gln Asp Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro
20 25 30

Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Cys His Pro Arg
35 40 45

Leu Ser Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu
50 55 60

Ala Asn Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Thr Phe Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro
85 90 95

Pro Glu Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Pro
100 105 110

Gly Cys Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr Phe Thr Cys Thr Ala
115 120 125

Ala Tyr Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala Thr Leu Ser Lys Ser
130 135 140

Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu
145 150 155 160

Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly
165 170 175

Phe Ser Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu
180 185 190

Leu Pro Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser
195 200 205

Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala
210 215 220

Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu
225 230 235 240

Ala Leu Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly
245 250 255

Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly
260 265 270

Thr Cys Tyr
275

<210> 345
<211> 262
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 345

Asp Gly Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser
1 5 10 15

Gln Asp Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Pro Pro Pro Pro Cys Cys
20 25 30

His Pro Arg Leu Ser Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu
35 40 45

Gly Ser Glu Ala Asn Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala
50 55 60

Ser Gly Ala Thr Phe Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val
65 70 75 80

Gln Gly Pro Pro Glu Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser
85 90 95

Val Leu Pro Gly Cys Ala Gln Pro Trp Asn His Gly Glu Thr Phe Thr
100 105 110

Cys Thr Ala Ala His Pro Glu Leu Lys Thr Pro Leu Thr Ala Asn Ile
115 120 125

Thr Lys Ser Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro
130 135 140

Pro Ser Glu Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu
145 150 155 160

Ala Arg Gly Phe Ser Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly
165 170 175

Ser Gln Glu Leu Pro Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln
180 185 190

Glu Pro Ser Gln Gly Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg
195 200 205

Val Ala Ala Glu Asp Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val
210 215 220

Gly His Glu Ala Leu Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg
225 230 235 240

Leu Ala Gly Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu
245 250 255

Val Asp Gly Thr Cys Tyr
260

<210> 346
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 346

Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser Gly Val Thr Thr Asp Gln Val Gln Ala

1 5 10 15

Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr Lys Val Thr Ser Thr Leu
20 25 30

Thr Ile Lys Glu Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn Ala Ser
35 40 45

Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe Ala Ile
50 55 60

Pro Pro Ser Phe Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys Leu Thr
65 70 75 80

Cys Leu Val Thr Asp Leu Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr Ile Ser Trp
85 90 95

Asn Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr Val Thr His Thr Asp Leu Pro
100 105 110

Ser Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro Lys Gly Val Ala Leu His
115 120 125

Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala Arg Glu Gln Leu Asn Leu
130 135 140

Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val Thr Gly Phe Ser Pro Ala
145 150 155 160

Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg Gly Gln Pro Leu Ser Pro Glu
165 170 175

Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu Pro Gln Ala Pro Gly Arg
180 185 190

Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser Glu Glu Glu Trp Asn Thr
195 200 205

Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Ala His Asp Ala Leu Pro Asn Arg Val

210 215 220

Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn
225 230 235 240

Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
245 250

<210> 347
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 347

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 348
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 348

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

- <210> 349
- <211> 279
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 349

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro
50 55 60

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
65 70 75 80

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
85 90 95

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp
100 105 110

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
115 120 125

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
130 135 140

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
145 150 155 160

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
165 170 175

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
180 185 190

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

195200205

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn
210215220

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
225230235240

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser
245250255

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser
260265270

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
275

<210> 350
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 350

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
151015

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
202530

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
354045

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
505560

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65707580

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 351
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 351

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

- <210> 352
- <211> 253
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2)..(2)
- <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (5)..(5)
- <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (7)..(7)
- <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (13)..(13)
- <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (23)..(34)
- <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (71)..(71)
- <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (138)..(138)
- <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (152)..(152)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (186)..(187)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (204)..(206)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (252)..(253)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 352

Glu Xaa Lys Ser Xaa Asp Xaa Thr Val Pro Cys Pro Xaa Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
35 40 45

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
50 55 60

His Glu Asp Pro Glu Val Xaa Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
65 70 75 80

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
85 90 95

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
100 105 110

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
115 120 125

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Xaa Gly Gln Pro Arg Glu Pro

130 135 140

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Xaa Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
145 150 155 160

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
165 170 175

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Xaa Xaa Pro Glu Asn Asn Tyr
180 185 190

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Xaa Xaa Xaa Ser Phe
195 200 205

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
210 215 220

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
225 230 235 240

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Xaa Xaa
245 250

<210> 353
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 353

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp
50 55 60

Gln Gln Cys Arg Arg Met Gln His Ser Gly Gly Glu Asp Pro Glu Val
65 70 75 80

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
85 90 95

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
100 105 110

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
115 120 125

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
145 150 155 160

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 354
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 354

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp
50 55 60

Gln Gln Cys Val Arg Met Gln His Ser Gly Gly Glu Asp Pro Glu Val
65 70 75 80

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
85 90 95

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
100 105 110

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
115 120 125

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
145 150 155 160

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 355
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 355

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp
50 55 60

Gln Gln Cys Arg Arg Ala Gln His Ser Gly Gly Glu Asp Pro Glu Val
65 70 75 80

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

85

90

95

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

100105110

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

115120125

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

130135140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

145150155160

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

165170175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

180185190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

195200205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

210215220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

225230235240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

245250

<210> 356

<211> 254

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 356

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp
50 55 60

Gln Gln Cys Val Arg Ala Gln His Ser Gly Gly Glu Asp Pro Glu Val
65 70 75 80

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
85 90 95

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
100 105 110

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
115 120 125

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
145 150 155 160

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 357
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 357

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Gly Gly Leu Asp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala
50 55 60

Ala Arg Ala Asn Gly Gly Gly Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
65 70 75 80

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
85 90 95

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
100 105 110

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
115 120 125

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 358
- <211> 250
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 358

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Gly Gly Tyr Met Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala
50 55 60

Thr Arg Ala Gly Arg Gly Gly Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
65 70 75 80

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
85 90 95

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
100 105 110

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
115 120 125

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 359
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 359

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Gly Gly Thr His Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Ile Trp Leu Ala
50 55 60

Ser Arg Ala Lys Ala Gly Gly Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
65 70 75 80

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
85 90 95

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
100 105 110

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
115 120 125

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 360
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 360

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Gly Gly Ser Ala Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala
50 55 60

Trp Arg Ala Met Leu Gly Gly Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
65 70 75 80

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
85 90 95

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
100 105 110

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
115 120 125

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 361
- <211> 250
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 361

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Gly Gly Trp Met Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala
50 55 60

Ala Arg Ala Arg Tyr Gly Gly Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
65 70 75 80

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
85 90 95

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
100 105 110

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
115 120 125

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 362
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 362

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Gly Gly Ala Trp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala
50 55 60

Ala Arg Ala Ala Tyr Gly Gly Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
65 70 75 80

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
85 90 95

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
100 105 110

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
115 120 125

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 363
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 363

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Gly Gln
65 70 75 80

Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Arg
85 90 95

Arg Met Gln His Ser Gly Gly Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
100 105 110

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
115 120 125

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
145 150 155 160

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 364
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 364

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Gly Gln
65 70 75 80

Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Val
85 90 95

Arg Met Gln His Ser Gly Gly Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
100 105 110

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
115 120 125

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
145 150 155 160

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 365
- <211> 254
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成肽
- <400> 365

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Gly Gln

•

<220>
<223> 合成肽

<400> 366

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Gly Gln
65 70 75 80

Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Val
85 90 95

Arg Ala Gln His Ser Gly Gly Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
100 105 110

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
115 120 125

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
145 150 155 160

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 367
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 367

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Gly Leu
65 70 75 80

Asp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Asn
85 90 95

Gly Gly Gly Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
100 105 110

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
115 120 125

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 368
- <211> 250
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 368

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

•

225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 369
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 369

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Gly Thr
65 70 75 80

His Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Ile Trp Leu Ala Ser Arg Ala Lys
85 90 95

Ala Gly Gly Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
100 105 110

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
115 120 125

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 370
- <211> 250
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 370

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Gly Ser
65 70 75 80

Ala Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Trp Arg Ala Met
85 90 95

Leu Gly Gly Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
100 105 110

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
115 120 125

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 371

<211> 250

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 371

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Gly Trp
65 70 75 80

Met Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Arg
85 90 95

Tyr Gly Gly Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
100 105 110

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
115 120 125

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 372
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 372

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Gly Ala
65 70 75 80

Trp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Ala
85 90 95

Tyr Gly Gly Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
100 105 110

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
115 120 125

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 373
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 373

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Gly Gln Gly Cys
100 105 110

Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Arg Arg Met
115 120 125

Gln His Ser Gly Gly Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
145 150 155 160

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 374
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 374

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Gly Gln Gly Cys
100 105 110

Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Val Arg Met
115 120 125

Gln His Ser Gly Gly Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
145 150 155 160

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 375
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 375

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Gly Gln Gly Cys
100 105 110

Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Arg Arg Ala
115 120 125

Gln His Ser Gly Gly Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
145 150 155 160

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 376

<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 376

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Gly Gln Gly Cys
100 105 110

Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Val Arg Ala
115 120 125

Gln His Ser Gly Gly Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
145 150 155 160

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 377
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 377

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Gly Leu Asp Met
100 105 110

Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Asn Gly Gly
115 120 125

Gly Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 378
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 378

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Gly Tyr Met Met
100 105 110

Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Thr Arg Ala Gly Arg Gly
115 120 125

Gly Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

210215220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225230235240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245250

<210> 379
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 379

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
151015

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
202530

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
354045

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
505560

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65707580

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
859095

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Gly Thr His Ile
100105110

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Ile Trp Leu Ala Ser Arg Ala Lys Ala Gly
115120125

Gly Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 380
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 380

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

354045

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
505560

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65707580

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
859095

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Gly Ser Ala Ile
100105110

Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Trp Arg Ala Met Leu Gly
115120125

Gly Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130135140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145150155160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165170175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180185190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195200205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210215220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225230235240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245250

<210> 381
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 381

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Gly Trp Met Met
100 105 110

Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Arg Tyr Gly
115 120 125

Gly Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

165170175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180185190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195200205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210215220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225230235240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245250

<210> 382
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 382

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
151015

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
202530

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
354045

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
505560

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65707580

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Gly Ala Trp Met
100 105 110

Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Ala Tyr Gly
115 120 125

Gly Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 383
- <211> 254
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 383

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gln Gly Cys
130 135 140

Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Arg Arg Met
145 150 155 160

Gln His Ser Gly Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 384
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 384

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gln Gly Cys
130 135 140

Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Val Arg Met
145 150 155 160

Gln His Ser Gly Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 385
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 385

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gln Gly Cys
130 135 140

Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Arg Arg Ala
145 150 155 160

Gln His Ser Gly Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 386
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 386

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Gln Gly Cys
130 135 140

Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Val Arg Ala
145 150 155 160

Gln His Ser Gly Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 387
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 387

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Leu Asp Met
130 135 140

Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Asn Gly Gly
145 150 155 160

Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 388
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 388

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Tyr Met Met
130 135 140

Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Thr Arg Ala Gly Arg Gly
145 150 155 160

Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 389
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 389

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Thr His Ile
130 135 140

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Ile Trp Leu Ala Ser Arg Ala Lys Ala Gly
145 150 155 160

Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 390
- <211> 250
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 390

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Ser Ala Ile
130 135 140

Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Trp Arg Ala Met Leu Gly
145 150 155 160

Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 391
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 391

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Trp Met Met
130 135 140

Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Arg Tyr Gly
145 150 155 160

Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 392
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 392

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Gly Gly Ala Trp Met
130 135 140

Glu Gly Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Ala Tyr Gly
145 150 155 160

Gly Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 393
<211> 254
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 393

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser
165 170 175

Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Arg Arg Met Gln His
180 185 190

Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 394
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 394

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

100

105

110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

115120125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

130135140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

145150155160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser

165170175

Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Val Arg Met Gln His

180185190

Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

195200205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

210215220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

225230235240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

245250

<210> 395
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 395

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

151015

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser
165 170 175

Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Arg Arg Ala Gln His
180 185 190

Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 396
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 396

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser
165 170 175

Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Val Arg Ala Gln His
180 185 190

Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 397
- <211> 250
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 397

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Gly Gly Leu Asp Met Glu Gly
165 170 175

Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Asn Gly Gly Gly Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 398

<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 398

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Gly Gly Tyr Met Met Glu Gly
165 170 175

Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Thr Arg Ala Gly Arg Gly Gly Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 399
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 399

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Gly Gly Thr His Ile Glu Gly
165 170 175

Pro Thr Leu Arg Ile Trp Leu Ala Ser Arg Ala Lys Ala Gly Gly Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 400
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 400

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Gly Gly Ser Ala Ile Glu Gly
165 170 175

Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Trp Arg Ala Met Leu Gly Gly Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

210215220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225230235240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245250

<210> 401
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 401

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
151015

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
202530

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
354045

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
505560

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65707580

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
859095

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100105110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115120125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Gly Gly Trp Met Met Glu Gly
165 170 175

Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Arg Tyr Gly Gly Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 402
- <211> 250
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 402

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Gly Gly Ala Trp Met Glu Gly
165 170 175

Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Ala Tyr Gly Gly Asn
180 185 190

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 403
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 403

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165

170

175

Pro Val Leu Asp Ser Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr

180185190

Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Arg Arg Met Gln His Ser Gly Gly Asp

195200205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

210215220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

225230235240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

245250

<210> 404

<211> 254

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 404

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

151015

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

202530

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

354045

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

505560

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

65707580

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr
180 185 190

Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Val Arg Met Gln His Ser Gly Gly Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 405
- <211> 254
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 405

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr
180 185 190

Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Arg Arg Ala Gln His Ser Gly Gly Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 406
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 406

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr
180 185 190

Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Val Arg Ala Gln His Ser Gly Gly Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 407
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 407

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Gly Gly Leu Asp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg
180 185 190

His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Asn Gly Gly Gly Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 408
- <211> 250
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 408

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Gly Gly Tyr Met Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg
180 185 190

His Trp Leu Ala Thr Arg Ala Gly Arg Gly Gly Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 409
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 409

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

.

<223> 合成肽

<400> 410

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Gly Gly Ser Ala Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
180 185 190

His Trp Leu Ala Trp Arg Ala Met Leu Gly Gly Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 411
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 411

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Gly Gly Trp Met Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg
180 185 190

His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Arg Tyr Gly Gly Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 412
- <211> 250
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 412

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Gly Gly Ala Trp Met Glu Gly Pro Thr Leu Arg
180 185 190

His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Ala Tyr Gly Gly Asp Gly Ser Phe Phe
195 200 205

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 413
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 413

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser
195 200 205

Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Arg Arg Met Gln His
210 215 220

Ser Gly Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 414
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 414

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser
195 200 205

Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Val Arg Met Gln His
210 215 220

Ser Gly Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 415
- <211> 254
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 415

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser
195 200 205

Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Arg Arg Ala Gln His
210 215 220

Ser Gly Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 416
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 416

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Gly Gly Gln Gly Cys Ser Ser
195 200 205

Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Val Arg Ala Gln His
210 215 220

Ser Gly Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 417
- <211> 250
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 417

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Gly Gly Leu Asp Met Glu Gly
195 200 205

Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Asn Gly Gly Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 418
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 418

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Gly Tyr Met Met Glu Gly
195 200 205

Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Thr Arg Ala Gly Arg Gly Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 419
- <211> 250
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

<400> 419

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Gly Gly Thr His Ile Glu Gly
195 200 205

Pro Thr Leu Arg Ile Trp Leu Ala Ser Arg Ala Lys Ala Gly Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 420

<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 420

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Gly Gly Ser Ala Ile Glu Gly
195 200 205

Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Trp Arg Ala Met Leu Gly Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 421
<211> 250
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 421

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Gly Gly Trp Met Met Glu Gly
195 200 205

Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Arg Tyr Gly Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

- <210> 422
- <211> 250
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成肽

- <400> 422

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

1 5 10 15
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Gly Gly Ala Trp Met Glu Gly
195 200 205
Pro Thr Leu Arg His Trp Leu Ala Ala Arg Ala Ala Tyr Gly Gly Asn

210215220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225230235240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245250

<210> 423
<211> 183
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 423

Glu Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
151015

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
202530

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
354045

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
505560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
65707580

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
859095

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
100105110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
115120125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
145 150 155 160

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
165 170 175

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
180

<210> 424
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 424

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Thr Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
1 5 10 15

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Gln Asn Asp
20 25 30

Pro Glu Val Arg Phe Ser Trp Phe Ile Asp Asp Val Glu Val His Thr
35 40 45

Ala Gln Thr His Ala Pro Glu Lys Gln Ser Asn Ser Thr Leu Arg Ser
50 55 60

Val Ser Glu Leu Pro Ile Val His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Thr
65 70 75 80

Phe Lys Cys Lys Val Asn Ser Gly Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
85 90 95

Ser Ile Ser Lys Pro Glu Gly Thr Pro Arg Gly Pro Gln Val Tyr Thr
100 105 110

Met Ala Pro Pro Lys Glu Glu Met Thr Gln Ser Gln Val Ser Ile Thr
115 120 125

Cys Met Val Lys Gly Phe Tyr Pro Pro Asp Ile Tyr Thr Glu Trp Lys
130 135 140

Met Asn Gly Gln Pro Gln Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Thr Met
145 150 155 160

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Asn Val Lys Lys
165 170 175

Glu Thr Trp Gln Gln Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
180 185 190

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
195 200 205

<210> 425
<211> 204
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature

<222> (17)..(17)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(31)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (43)..(43)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (50)..(50)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (52)..(54)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (56)..(56)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (58)..(58)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (62)..(62)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (64)..(64)
 <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (67)..(67)
 <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (72)..(72)
 <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (79)..(79)
 <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (85)..(87)
 <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (89)..(89)
 <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (100)..(101)
 <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (103)..(103)
 <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (106)..(106)
 <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (113)..(113)
 <223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
 <221> misc_feature

<222> (115)..(115)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (121)..(122)

<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (136)..(136)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (139)..(140)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (143)..(144)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (149)..(150)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (154)..(154)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (158)..(158)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (172)..(172)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (174)..(174)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (176)..(177)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (183)..(183)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (199)..(199)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (204)..(204)
<223> Xaa 可為任何天然產生之胺基酸

<400> 525

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Xaa Lys Asp Xaa Leu Xaa Ile Ser
1 5 10 15

Xaa Thr Pro Xaa Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Xaa Xaa Asp
20 25 30

Pro Glu Val Lys Phe Xaa Trp Phe Ile Asp Xaa Val Glu Val His Xaa
35 40 45

Ala Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Glu Xaa Gln Xaa Asn Ser Thr Xaa Arg Xaa
50 55 60

Val Ser Xaa Leu Ile Leu His Xaa Asp Trp Leu Asn Gly Lys Xaa Phe
65 70 75 80

Lys Cys Lys Val Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Pro Ala Pro Ile Glu Lys Ser
85 90 95

Ile Ser Lys Xaa Xaa Gly Xaa Pro Arg Xaa Pro Gln Val Tyr Thr Leu
100 105 110

Xaa Pro Xaa Lys Asp Glu Leu Thr Xaa Xaa Gln Val Ser Ile Thr Cys
115 120 125

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Xaa Asp Ile Xaa Xaa Glu Trp Xaa Xaa
130 135 140

Asn Gly Gln Pro Xaa Xaa Asn Tyr Lys Xaa Thr Pro Pro Xaa Leu Asp
145 150 155 160

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Xaa Val Xaa Lys Xaa
165 170 175

Xaa Trp Gln Gln Gly Asn Xaa Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
180 185 190

Leu His Asn His His Thr Xaa Lys Ser Leu Ser Xaa
195 200

<210> 426
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 426

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
1 5

<210> 427
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 427

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
1 5

<210> 428
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 428

Pro Pro
1

<210> 429
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 429

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
1 5

<210> 430
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 430

Ser His Glu
1

<210> 431
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 431

Val His Asn Ala
1

<210> 432
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 432

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
1 5

<210> 433
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 433

Tyr Asn Ser
1

<210> 434
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 434

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
1 5 10

<210> 435
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 435

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
1 5 10 15

<210> 436

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 436

Asn Lys Ala
1

<210> 437
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 437

Asp Glu Leu Thr Lys
1 5

<210> 438
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 438

Leu Thr Lys
1

<210> 439
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 439

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
1 5

<210> 440
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 440

Glu Asn Asn
1

<210> 441
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 441

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
1 5 10

<210> 442
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 442

Val Leu Asp Ser Asp
1 5

<210> 443
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 443

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
1 5

<210> 444
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 444

Gln Gly Asn
1

<210> 445
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 445

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
1 5

<210> 446
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 446

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
1 5

<210> 447
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 447

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
1 5 10

<210> 448
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 448

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
1 5 10 15

Gly Gln Pro Arg Glu Pro
20

<210> 449
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 449

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
1 5 10 15

Gly Gln Pro Arg Glu Pro
20

<210> 450
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 450

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
1 5 10 15

Glu Pro

<210> 451
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 451

Glu Glu Met Thr Lys
1 5

<210> 452
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 452

Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
1 5

<210> 453
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 453

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
1 5 10

<210> 454
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 454

Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ala Gln



<210> 455
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 455

Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Gln Arg
1 5 10 15

Ala Gln



<210> 456
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 456

Cys Ser Ser Gly Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Gln Gln Cys Gly Arg
1 5 10 15

Ala Gln

五、中文發明摘要：

本發明係關於具有促血小板生成活性之化合物、尤其肽或多肽的領域。本發明之肽及多肽可用於增加哺乳動物之血小板或血小板前驅體(例如巨核細胞)。

六、英文發明摘要：

The invention relates to the field of compounds, especially peptides or polypeptides, that have thrombopoietic activity. The peptides and polypeptides of the invention may be used to increase platelets or platelet precursors (e.g., megakaryocytes) in a mammal.

十一、圖式：

```

      ATGGACAAACTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
1  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
      TACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGCAGT

a      M D K T H T C P P C P A P E L L G G P S -

      GTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTC
61 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 120
      CAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAG

a      V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V -

      ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
121 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 180
      TGTACGCCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCAC

a      T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V -

      GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
181 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 240
      CTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCGTGC

a      D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T -

      TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
241 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 300
      ATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTTGACCGACTTACCGTTCCTCATG

a      Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y -

      AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC
301 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 360
      TTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTGGTAGAGGTTTCGG

a      K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A -

      AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
361 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 420
      TTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGG

a      K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T -

      AAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG
421 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 480
      TTCTTGSTCCAGTCGGA CTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGGCAC

a      K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V -

      GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
481 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 540
      CTCACCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGACCTG

```

圖1A

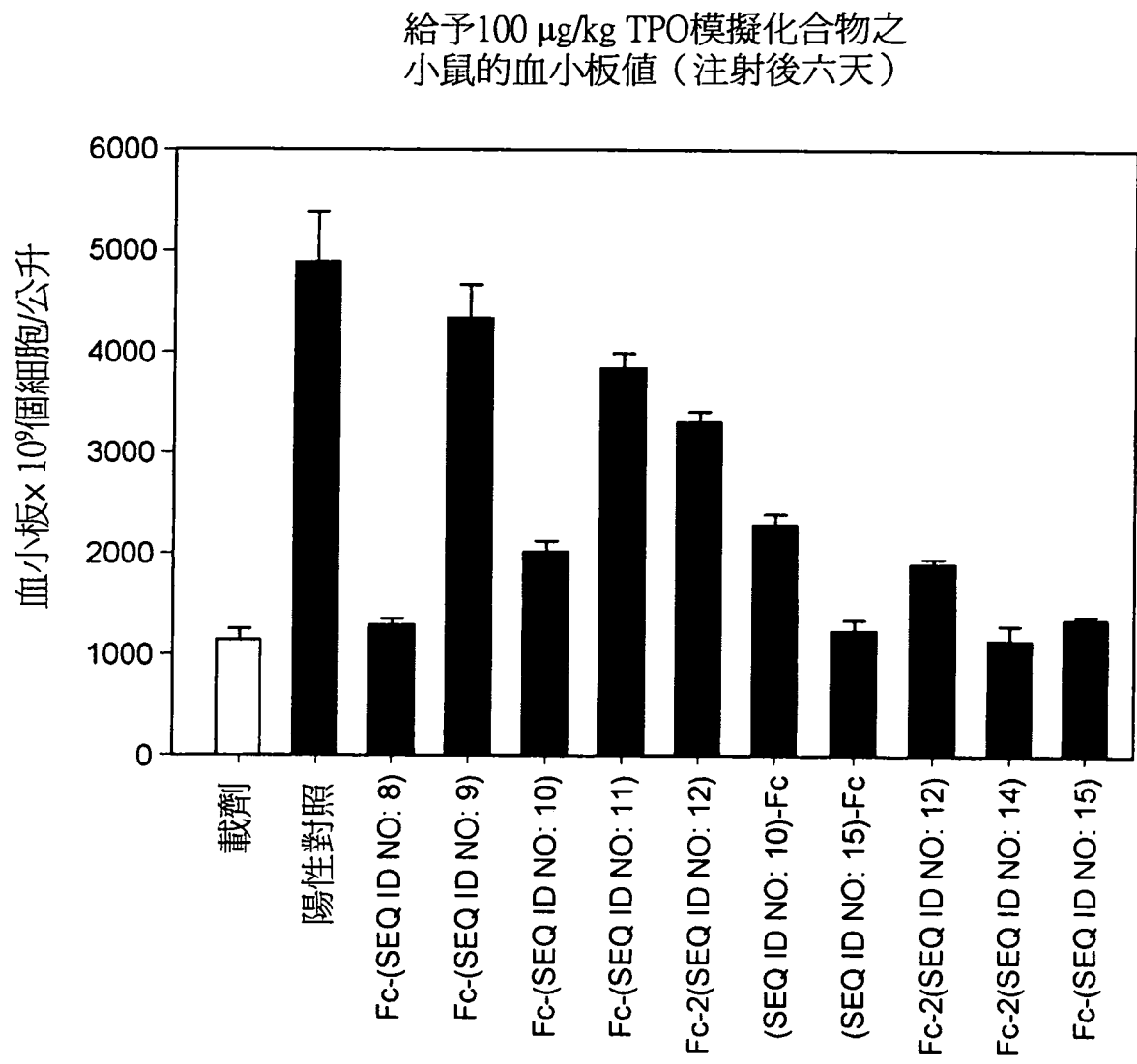


圖2

給予100 µg/kg TPO模擬化合物之
小鼠的血小板值（注射後六天）

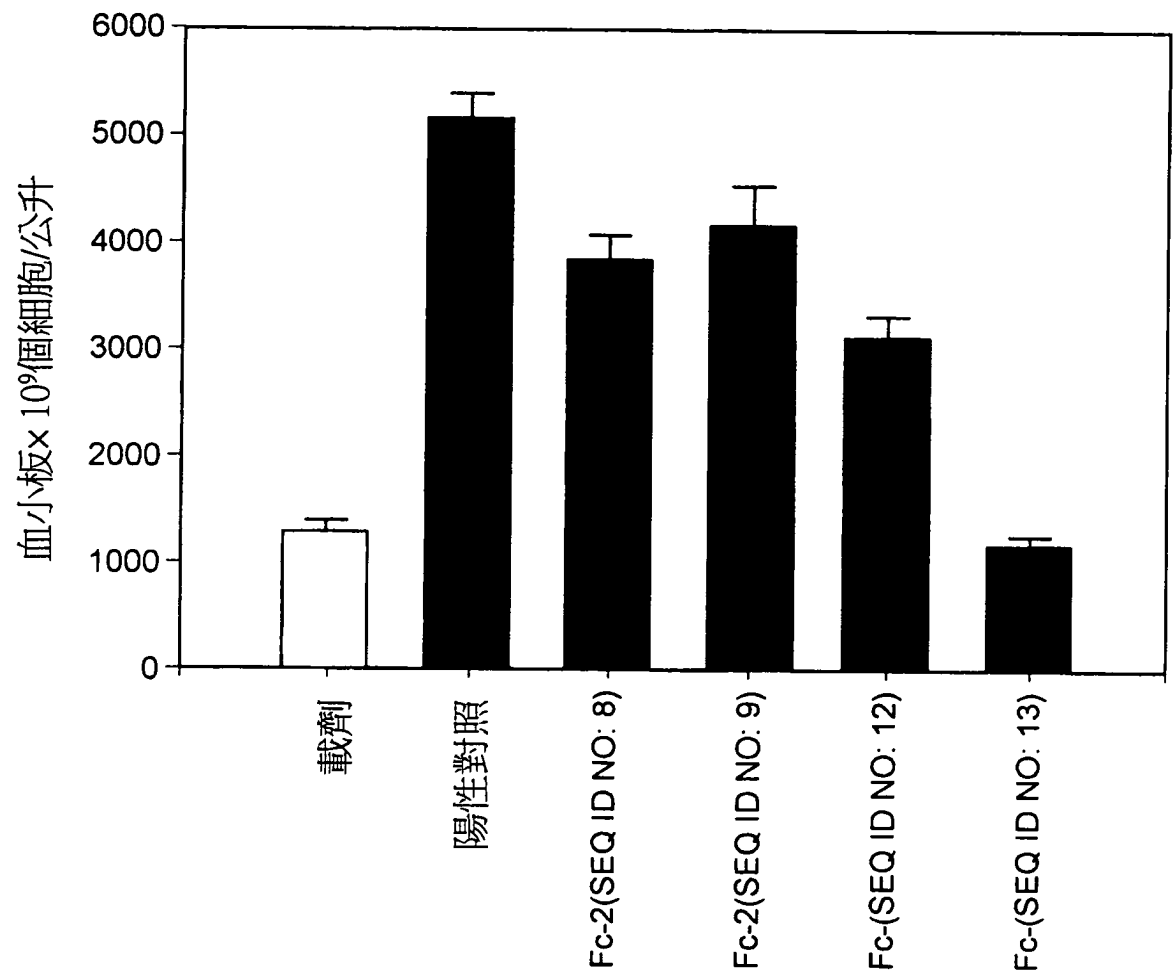
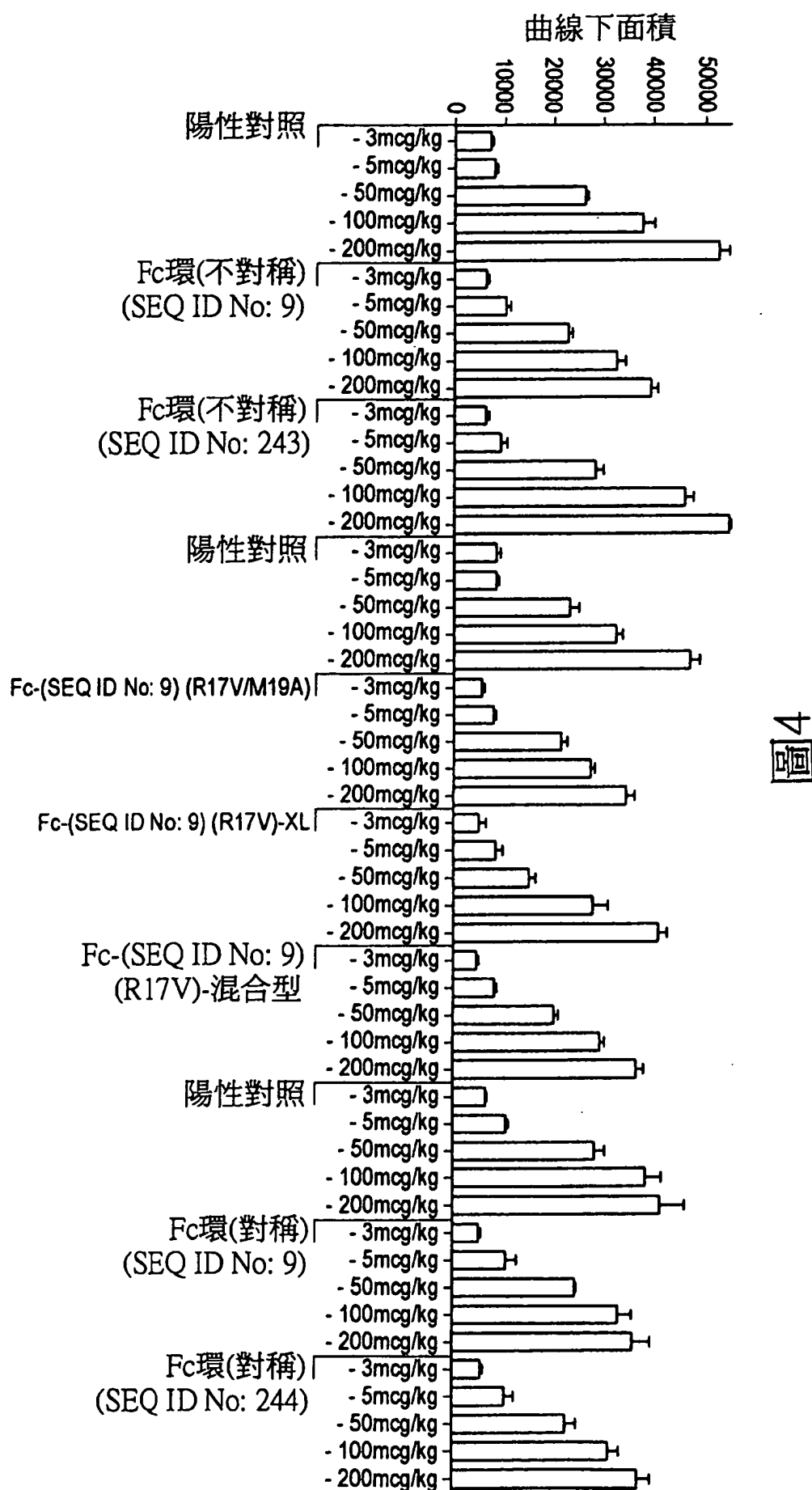


圖3



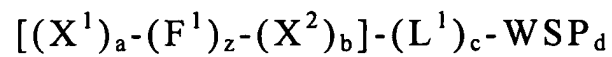
4

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (2) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

100年7月13日修正本

公告

十、申請專利範圍：

1. 一種與 mpl 受體結合之化合物，其中該化合物係選自由 SEQ ID NO：353-422 組成之群。
2. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 之化合物，並混雜一可與其醫藥學上可接受之載劑。
3. 一種聚核苷酸，其編碼如請求項 1 之化合物。
4. 一種載體，其包含如請求項 3 之聚核苷酸。
5. 一種宿主細胞，其包含如請求項 4 之載體。
6. 一種產生與 mpl 受體結合之化合物之方法，其包含使如請求項 5 之宿主細胞在合適之營養培養基中生長，及自該細胞或營養培養基分離該化合物。